



"SAPIENZA" UNIVERSITA' DI ROMA

**DOTTORATO DI RICERCA
FISIOPATOLOGIA CARDIORESPIRATORIA**

XXIV CICLO

TESI DI DOTTORATO

**"DISSINCRONIA MECCANICA DEL
VENTRICOLO DESTRO
NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA
POLMONARE IDIOPATICA"**

Dottorando

Dott.ssa Manuela Reali

Relatore

Chiar.mo Prof.Fedele

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 2
 CAPITOLO I	
L'ipertensione polmonare	
Cenni di fisiologia del circolo polmonare	pag. 4
L'ipertensione polmonare: inquadramento generale	pag. 6
L'ipertensione arteriosa polmonare	pag. 9
 CAPITOLO II	
Il ventricolo destro	
La "camera trascurata": anatomia, fisiologia e fisiopatologia	pag. 12
Imaging non invasivo del ventricolo destro:	
l'ecocardiografia Doppler standard e il Doppler Tissutale	pag. 18
Impatto dell'ipertensione polmonare sul ventricolo destro	pag. 23
 CAPITOLO III	
Deformazione e dissincronia del ventricolo destro	
Il concetto di strain	pag. 28
Speckle Tracking Echocardiography	pag. 29
Deformazione sistolica e la Dissincronia del ventricolo destro	pag. 32
 CAPITOLO IV	
Lo studio sperimentale	
Premessa	pag. 37
Obiettivi dello studio	pag. 38
Materiali e Metodi	pag. 39
Risultati	pag. 46
Discussione	pag. 52
Conclusioni	pag. 58
 BIBLIOGRAFIA	pag. 59
 TABELLE, GRAFICI E CASI CLINICI	pag. 68

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa polmonare è una malattia grave caratterizzata da un progressivo aumento delle resistenze vascolari polmonari (PVR), che evolve nel tempo verso l'insufficienza cardiaca destra e la morte.

Lo sviluppo di disfunzione ventricolare destra è un segno di prognosi sfavorevole nei pazienti con ipertensione polmonare ed è la loro più frequente causa di morbidità e mortalità.

L'insufficienza del ventricolo destro (VD) è una sindrome clinica complessa che può derivare da qualsiasi alterazione cardiovascolare di natura strutturale o funzionale che riduce la capacità del ventricolo destro di riempirsi ed espellere sangue.

Gli studi precedenti che hanno valutato lo status emodinamico e la prognosi nei pazienti con ipertensione polmonare, hanno dimostrato che le elevate pressioni atriali destre e la bassa gittata cardiaca sono, in maniera significativa, associate ad una ridotta sopravvivenza. Al contrario, il livello di pressione in arteria polmonare ha solo un modesto significato prognostico, dal momento che essa può in parte ridursi per l'instaurarsi di insufficienza ventricolare destra.

A causa della sua forma complessa e dalla sua geometria scarsamente definita, è spesso difficile valutare la morfologia e la funzione del ventricolo destro. Tuttavia, l'individuazione di una disfunzione ventricolare in fase sub-clinica, può essere utile per

l'ottimizzazione della terapia e per fornire informazioni prognostiche.

Nel seguente studio è stato teorizzato che le anomalie nella performance regionale del ventricolo destro siano una misura sensibile del suo status funzionale rispetto ai parametri ottenuti mediante ecocardiografia bidimensionale standard. Il sovraccarico pressorio cronico influisce specificatamente sulla motilità regionale delle fibre longitudinali che forniscono il maggior contributo alla contrazione sistolica del ventricolo destro e, conseguentemente, producono effetti sul suo pattern di contrazione. Questa condizione potrebbe contribuire all'instaurarsi di una dissincronia meccanica nella camera ventricolare destra, con impatto significativo sul ventricolo già sovraccarico.

Così si è ipotizzato che il picco dello strain longitudinale miocardico e la quantificazione dei tempi di attivazione della deformazione longitudinale tra le pareti, calcolati mediante ecocardiografia Speckle Tracking bidimensionale, potrebbero identificare precocemente, nei pazienti con ipertensione polmonare, una disfunzione ventricolare destra e quindi predirne il peggioramento clinico.

CAPITOLO I

L'IPERTENSIONE POLMONARE

CENNI DI FISIOLOGIA DEL CIRCOLO POLMONARE

La pressione normale nell'arteria polmonare ha un picco sistolico di 18-25 mmHg, un valore telediastolico di 6-10 mmHg e un valore medio compreso tra 12 e 16 mmHg. La normale pressione venosa polmonare media varia tra i 6 e i 10 mmHg, quindi la pressione di scorrimento attraverso il letto vascolare polmonare oscilla tra 2 e 10 mmHg¹. Benché modesto questo gradiente pressorio è sufficiente ad assicurare il passaggio della intera portata cardiaca attraverso il circolo polmonare. Ciò è reso possibile dalla bassa resistenza al flusso offerta dai vasi polmonari stessi, pari circa ad un quinto di quella sistemica. Caratteristica del circolo polmonare è inoltre l'alternanza funzionale della circolazione capillare, per cui, nell'unità di tempo, soltanto un terzo del letto capillare potenziale è funzionante, per lo meno a riposo. In condizioni fisiologiche aumenti del flusso sanguigno non modificano significativamente la pressione arteriosa polmonare: questo significa che le resistenze vascolari possono ulteriormente ridursi in risposta ad aumenti della portata cardiaca per il reclutamento di nuovi vasi capillari. Se anche il neoreclutamento non basta, si determina la distensione dei vasi polmonari e quindi l'aumento delle pressioni intravasali: peraltro anche in queste condizioni le resistenze arteriolari polmonari non aumentano.

Queste caratteristiche emodinamiche sono da ricondurre alla struttura anatomica del circolo polmonare. La parete delle arterie polmonari di grosso calibro è costituita di cellule muscolari lisce che si inseriscono direttamente su corte fibre elastiche, così queste arterie sono particolarmente adatte a distendersi quando sollecitate da un incremento della tensione trasmurale. Le piccole arterie muscolari sono quelle preposte alla regolazione locale del tono vasale, le diramazioni terminali di queste hanno un calibro maggiore e presentano una parete più sottile delle corrispondenti arterie sistemiche. Normalmente il contributo dei capillari polmonari alla resistenza vascolare è minimo, ma, per gli stretti rapporti anatomici tra capillare ed alveolo, un aumento del volume alveolare può causare una riduzione del diametro capillare².

Nel mantenimento di queste caratteristiche anatomiche e funzionali sicuramente un ruolo di primo piano è giocato dalle cellule endoteliali. Esse, infatti, sono una sorgente importante di fattori vasocostrittori (ET-1 e Trombossano A2) e vasodilatatori (NO e Prostaciclina), che agiscono anche come agenti mitotici e antimitotici. Le caratteristiche fisiologiche del circolo polmonare (basse resistenze, alto flusso) sono da ricondurre alla prevalenza di fattori vasodilatanti/anti-mitogeni su quelli vasocostrittori/mitogeni¹⁻³.

Indipendentemente dai meccanismi responsabili, il mantenimento di una bassa resistenza a livello polmonare è necessario per prevenire il sovraccarico del ventricolo destro. Infatti le

caratteristiche anatomico-funzionali del ventricolo destro consentono un buon adattamento al sovraccarico di volume, ma non a quello pressorio; in questa situazione esso va incontro rapidamente ad una insufficienza contrattile⁴.

L'IPERTENSIONE POLMONARE: INQUADRAMENTO GENERALE

L'ipertensione polmonare (PH) è una situazione emodinamica caratterizzata da un aumento della pressione polmonare al di sopra dei 25 mmHg di pressione media (MPAP) a riposo. E' una condizione patologica progressiva che coinvolge sia l'apparato respiratorio che cardiocircolatorio, a prognosi infausta.

Essa può presentarsi nel corso di diverse malattie di origine, cardiorespiratoria ma non solo, essendo correlata con patologie immunitarie, virali o iatrogene (farmaci anoressizzanti).

Da un punto di vista emodinamico dobbiamo distinguere due diverse situazioni: un'ipertensione polmonare precapillare ed una forma postcapillare: - PH precapillare è caratterizzata da un processo patologico che solitamente coinvolge il circolo polmonare a livello delle grandi o piccole arterie, provocando un aumento della pressione solo nel distretto arterioso. In questi casi la MPAP è alta e la pressione a catetere incuneato (WP) è normale (al di sotto dei 15 mmHg). - PH postcapillare il meccanismo iniziale è un aumento della pressione venosa polmonare (patologie venulari, compressioni mediastiniche) o atriale sinistra

(secondaria e valvulopatie o miocardiopatie, disfunzione diastolica del ventricolo sinistro). In questa situazione la WP è superiore ai 15 mmHg e la MPAP è aumentata per mantenere un normale gradiente di perfusione polmonare.

La prognosi è a tutt'oggi legata soprattutto alla capacità del sistema cardiovascolare di rispondere all'aumento di pressione nel circolo polmonare ed in particolare alla capacità del ventricolo destro di mantenere l'integrità funzionale a fronte dell'aumento del carico di lavoro⁵.

Il notevole interesse per l'ipertensione polmonare portò nel 1973 al primo congresso internazionale, voluto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, in cui si definirono le principali aree di ricerca sulla patologia per una migliore comprensione della malattia.

Venticinque anni dopo, nel 1998, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto una nuova classificazione dell'ipertensione polmonare basandosi sui diversi meccanismi fisiopatologici che coinvolgono il distretto vascolare polmonare nelle diverse forme della malattia. Tale classificazione è stata successivamente aggiornata a Venezia nel 2003 e poi nel 2008 (Dana Point, CA)⁷.

La classificazione più recente raggruppa le patologie che possono causare PH tenendo conto delle analogie patogenetiche ed istopatologiche delle diverse malattie. L'importanza di questo nuovo inquadramento nosografico consiste nel fatto che riconosce un comune percorso patogenetico, prognostico e un medesimo

approccio terapeutico nelle patologie inserite nello stesso gruppo (Tab.1-2) ⁶⁻⁷⁻⁸.

Secondo questo nuovo approccio i vari tipi di ipertensione polmonare possono essere suddivisi in cinque gruppi che condividono analoghi meccanismi patogenetici.

- L'ipertensione arteriosa polmonare, che comprende le forme idiopatiche e quelle associate ad altre condizioni patologiche, come collagenopatie, ipertensione portale, infezione da HIV o cardiopatie congenite con iperafflusso polmonare, uso di anoressizzanti⁹;
- L'ipertensione venosa polmonare, in cui l'aumento della pressione del piccolo circolo ha come "primum movens" un aumento delle pressioni delle vene polmonari / atrio sinistro. In questo ambito sono comprese l'ipertensione polmonare che può complicare il decorso di malattie delle sezioni cardiache di sinistra o può associarsi a compressioni estrinseche delle vene polmonari;
- L'ipertensione polmonare associata a malattie del sistema respiratorio e/o ipossiemia;
- L'ipertensione polmonare dovuta ad ostruzione tromboembolica dei vasi (distinguibile in una forma prossimale e distale)¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³.
- L'ipertensione polmonare secondaria a rare malattie che coinvolgono direttamente il circolo polmonare (schistosomiasi, emangiomatosi capillare polmonare).

L'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE

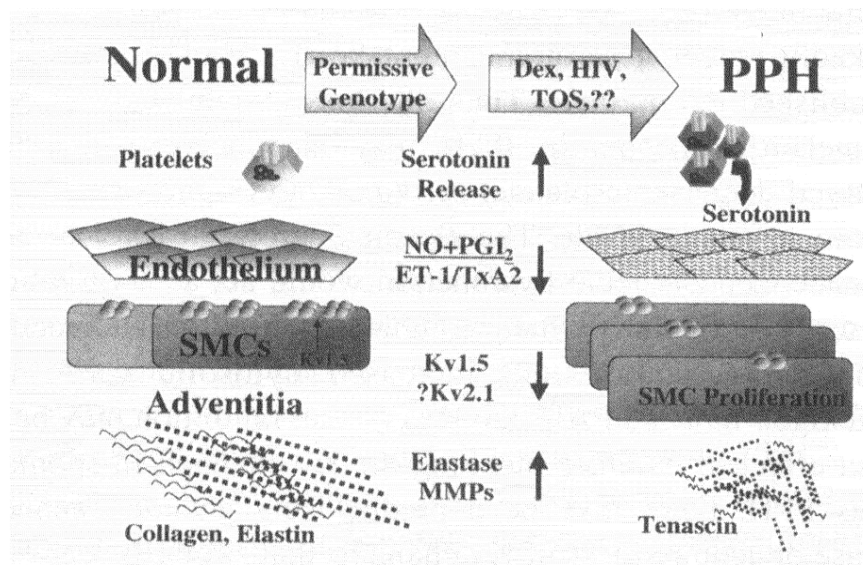
All'interno dell'ultima classificazione approvata nel 2008 ⁷ si riscontra un primo gruppo di patologie che rientrano nella definizione di “ ipertensione arteriosa polmonare”. Essa comprende l'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH) ed altre forme associate a diverse condizioni patologiche e rappresenta la forma più grave di ipertensione polmonare precapillare insieme a quella secondaria a tromboembolia cronica (CTEPH) classificata come quarto gruppo.

Epidemiologia e Patogenesi

L'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica è una malattia rara, avendo un incidenza di circa 2 casi per milione di abitante, ed è la forma più grave di ipertensione arteriosa polmonare. Una familiarità si può riscontrare in circa il 7-10% dei casi, e recentemente sono state individuate due alterazioni geniche ad essa correlate appartenenti alla famiglia del TGF- β (BMPR2, ALK-1)¹⁴⁻¹⁵. L'età media di insorgenza della malattia è circa 30-40 anni, senza però risparmiare anziani e soggetti in età pediatrica; il sesso più colpito è quello femminile.

Nelle forme “associate” l'ipertensione arteriosa polmonare si manifesta con prevalenza diversa a secondo della malattia di base. E' presente nell'1-5 % dei pazienti con variante CREST della sclerodermia, e dati simili sono riportati nella forma associata ad HIV e ad ipertensione portale. Più bassa è invece la prevalenza

della malattia nei pazienti che hanno fatto uso di farmaci anoressizzanti, con 1 caso ogni 10000-17000 soggetti a seconda della durata di esposizione alla sostanza (aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina). Questa serie di osservazioni epidemiologiche consentono di identificare una serie di fattori “associati” molto diversi tra loro, che riflettono un aumentato rischio di sviluppare ipertensione arteriosa polmonare, ma che non costituiscono sicuri fattori eziologici. Verosimilmente ci si trova di fronte ad una sindrome complessa, multifattoriale, in cui esiste una predisposizione genetica che conferisce una particolare reattività vascolare polmonare a stimoli di varia natura. L’ipotesi patogenetica più accreditata prevede, infatti, che diversi fattori (virus, tossine, fenomeni autoimmunitari, sostanze neuro-endocrine, ecc.), agendo su un terreno predisposto geneticamente, possano causare una lesione endoteliale con una rottura dell’equilibrio tra fattori vasodilatatori/antimitogeni e fattori vasocostrittori/mitogeni a favore di quest’ultimi (vedi figura).



Si innescerebbe quindi un circolo vizioso caratterizzato da vasocostrizione, proliferazione mio-intimale e attivazione del sistema della coagulazione, con la formazione delle lesioni che si osservano in questa malattia:

- ipertrofia della tonaca media.
- ipertrofia della tonaca intima, talvolta con proliferazione laminare ad aspetto a “cipolla” e con eventualmente associati fenomeni di fibrosi o necrosi fibrinoide.
- lesioni plessiformi (costituite da formazioni angiomatoidi che

originano da arterie muscolari spesso completamente ostruite dalle lesioni intimali già descritte).

La prognosi dei pazienti con ipertensione polmonare idiopatica è infausta a breve termine, con una sopravvivenza a cinque anni di circa il 40%. Nelle forme associate, la presenza di ipertensione arteriosa polmonare rappresenta un fattore prognostico negativo indipendentemente dalla patologia di base. Il trapianto polmonare rappresentava, fino agli anni '90, l'unica alternativa per i pazienti che non rispondevano alla terapia tradizionale (digitale, diuretici, anticoagulanti, e Ca-antagonisti nei casi indicati). Negli ultimi anni si sono resi disponibili farmaci specifici (prostanoidi, antagonisti recettoriali dell'endotelina) che hanno radicalmente cambiato l'approccio a questa malattia e hanno risvegliato l'interesse del clinico.

CAPITOLO II

IL VENTRICOLO DESTRO

LA “CAMERA TRASCURATA”:

ANATOMIA, FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Nel 1616, Sir William Harvey fu il primo a descrivere la importanza del ventricolo destro nel suo trattato, *De Motu Cordis* dicendo: "Così può essere detto che il ventricolo destro sia stato fatto per trasmettere il sangue attraverso i polmoni, non per nutrirli". Per molti anni che seguirono, l'enfasi che la cardiologia aveva posto sullo studio della fisiologia ventricolare sinistra, fece passare lo studio della funzione ventricolare destra in secondo piano, cosicché per il ventricolo destro (VD) è stata coniata la definizione di “camera trascurata”. Probabilmente ha contribuito a ciò l’idea di interpretarlo come un semplice condotto passivo che trasferiva sangue refluo dal sistema venoso verso il ventricolo sinistro (VS). Inoltre, la sua conformazione geometrica non ha permesso, soprattutto in passato, uno studio morfologico adeguato ed esaustivo.

Nella prima metà del 20 ° secolo, un piccolo gruppo di ricercatori fu incuriosito dall'ipotesi che la circolazione umana avrebbe potuto funzionare adeguatamente senza la presenza del contributo della contrazione ventricolare destra. I loro studi, tuttavia, si erano basati su un modello cosiddetto *open* di

pericardio di cane, ed omisero di tener conto della complessa natura della interazione ventricolare.

Dagli anni '50 fino ai '70, invece, numerosi cardio-chirurghi riconobbero l'importanza del funzione del VD, quando si trovarono ad eseguire procedure palliative per ovviare all'ipoplasia del cuore destro¹⁴.

Nel 2006 il National Heart, Lung and Blood Institute ha posto, come priorità della ricerca cardiovascolare, lo studio della fisiologia del ventricolo destro. Così, in anni più recenti, l'importanza del ventricolo destro è stata riconosciuta anche nell'insufficienza cardiaca, nell'infarto miocardico del ventricolo destro, nelle cardiopatie congenite oltre che, ovviamente, nell'ipertensione polmonare. Inoltre, i progressi raggiunti con l'imaging in ecocardiografia e risonanza magnetica hanno creato nuove opportunità per lo studio dell'anatomia e della fisiologia di questa camera "trascurata"¹⁵.

Il VD è posto anteriormente al ventricolo sinistro, subito dietro lo sterno. Come già affermato la sua è una geometria complessa, ha grossolanamente la forma di una piramide, triangolare quando visto di fronte e crescentica quando visualizzato in sezione trasversa con il setto inter-ventricolare che è il più importante determinante della forma. Infatti in condizioni di carico normali, rispetto alla cavità destra, il setto assume forma convessa in sistole ed in diastole.

Nel VD è possibile distinguere tre parti anatomiche: un tratto di afflusso (seno) che accoglie la valvola tricuspide, un tratto

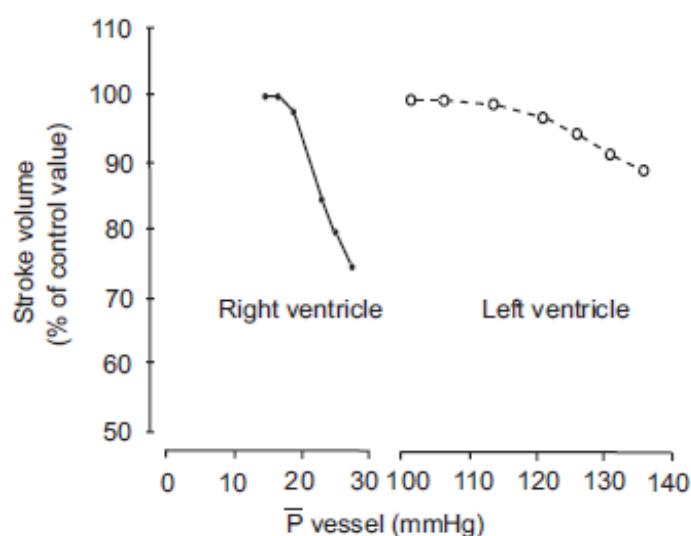
trabecolato apicale e un tratto di efflusso (infundibulo o cono), di differente origine embriologica, delimitati dalla cresta sopraventricolare. La massa muscolare del VD è pari a circa un sesto di quella del VS, con pareti più sottili ed un rapporto superficie-volume elevato. Nel VD, la muscolatura è organizzata prevalentemente in senso longitudinale con fasci che decorrono prevalentemente dall'apice del VS all'anello tricuspideale e si dispongono in continuità con la muscolatura del VS. così il pattern di contrazione ventricolare destro è prevalentemente longitudinale¹⁴⁻¹⁵.

In relazione alla sua forma, il VD è una camera facilmente dilatabile con un volume interno comparativamente inferiore alla superficie endocardica.

La capacità di entrambi i ventricoli di mantenere una portata cardiaca normale, assicurando una sufficiente perfusione agli organi, dipende da tre fattori chiave: lo stato contrattile del tessuto miocardico, il pre-carico che rappresenta lo stretching iniziale dei miociti cardiaci prima della contrazione e il post-carico, definito come il carico contro il quale il cuore deve contrarsi per l'espulsione sistolica del sangue¹⁶⁻¹⁷.

Inoltre, la performance ventricolare destra è influenzata direttamente dallo stato funzionale del ventricolo sinistro a causa del fenomeno della interazione ventricolare. Infatti, circa un terzo della forza generata nel ventricolo destro è determinata dalla contrazione del ventricolo sinistro¹⁸.

La contrazione ventricolare destra è condizionata dall'aumento di post-carico con un range di pressione contro la quale può mantenere una portata cardiaca normale. Al contrario, può meglio tollerare un sovraccarico volumetrico che altera la geometria ventricolare ma non influenza il pattern di eiezione.



La risposta del ventricolo destro e sinistro all'aumento di post-carico in condizioni sperimentali. Riprodotta da MacNee (Copyright dell'American Thoracic Society)¹⁹

Il particolare coinvolgimento emodinamico del cuore destro ha implicazioni dirette sulle fasi del ciclo cardiaco del VD. Infatti, normalmente la bassa pressione telediastolica in arteria polmonare è rapidamente superata dall'innalzamento pressorio in VD durante la sistole, con un tempo di contrazione isovolumetrico molto breve e spesso assente²⁵.

Anche la fase di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) è in genere molto breve o assente, verosimilmente per l'alta capacitanza del

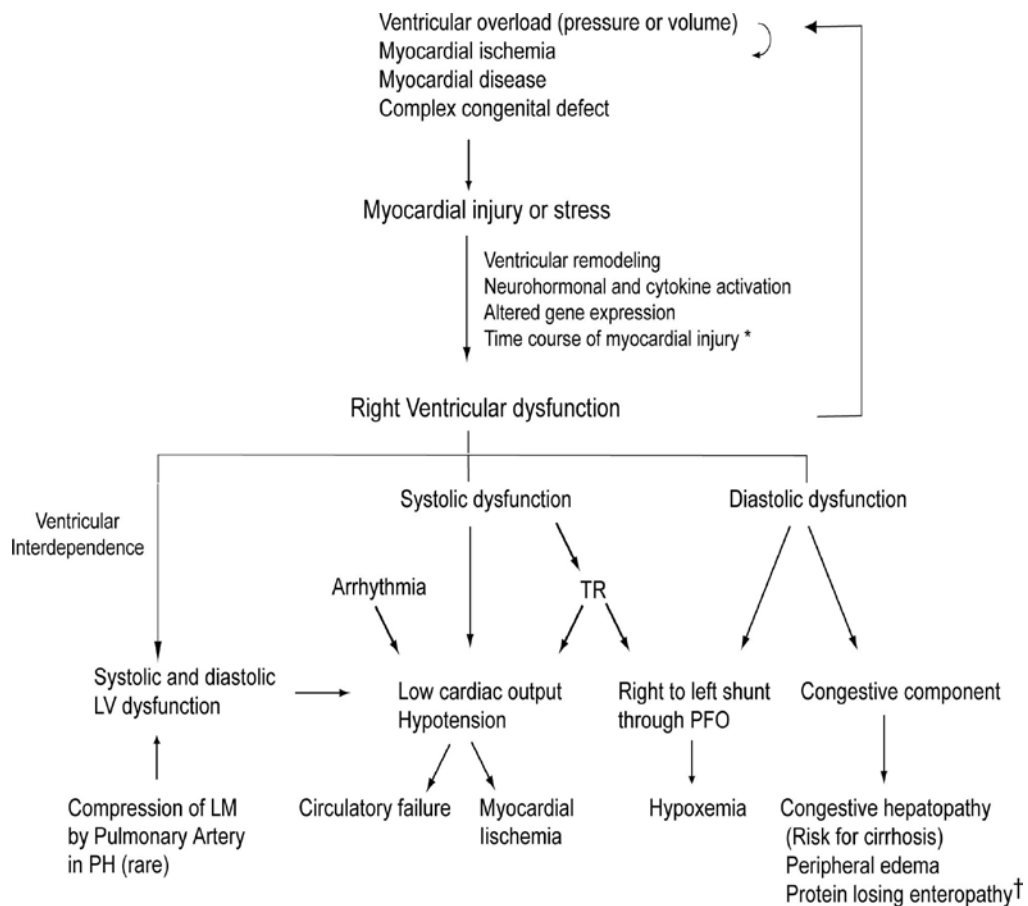
circolo polmonare che alla fine dell'eiezione destra, nonostante la caduta di pressione nel VD fino alla chiusura della valvola polmonare, mantiene l'eiezione del sangue preservando il suo *momentum*. Pertanto, un intervallo IVRT misurabile può essere considerato un indicatore di aumentate pressioni di riempimento del VD.

La disfunzione contrattile intrinseca, le modificazioni nelle condizioni di carico oltre i limiti fisiologici, così come l'alterata performance del ventricolo sinistro possono avere effetti negativi sulla funzione del VD. Lo schema mostrato nella pagina seguente, esplicita sinteticamente i possibili meccanismi che conducono alla progressiva disfunzione ventricolare destra. L'ischemia miocardica o l'infarto sono le maggiori cause di di disfunzione del VD. Anche la cardiomiopatia aritmogena (ARVC) può essere associata a riduzione globale e regionale della performance del VD²⁵.

Il sovraccarico pressorio acuto, che si instaura durante embolia polmonare, può determinare l'insufficienza acuta del VD con conseguenze cliniche drammatiche data la sua scarsa capacità di tollerare tale condizione.

Il sovraccarico cronico, invece, produce un aumento della massa miocardica destra (ipertrofia) e una modifica della geometria di camera che temporaneamente riducono lo stress di parete ma a lungo termine conducono a disfunzione ventricolare destra²⁵.

Il sovraccarico di volume è una condizione meglio tollerata, ma se sostenuta può anch'essa in ultimo condurre a insufficienza del VD.



Schema dei meccanismi fisiopatologici della disfunzione ventricolare destra, ripreso da Haddad et al. in Circulation 2008.

IMAGING NON INVASIVO DEL VENTRICOLO DESTRO: L'ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER STANDARD E IL DOPPLER TISSUTALE MIOCARDICO

La valutazione ecocardiografica de ventricolo destro risulta complicata dalla complessa geometria della camera, la pronunciata trabecolatura apicale che inficia il corretta visualizzazione del bordo endocardico e la sua posizione anteriore che spesso peggiora la qualità delle immagini ecografiche. La visualizzazione del VD mediante ecografia bidimensionale è incompleta, pertanto si rendono necessarie più di una proiezione al fine di ottenere una completa valutazione della struttura e della sua funzione, con una stima non solo delle misure endocavitari e degli spessori parietali ma anche degli indici di performance sistolica. Il Doppler fornisce misure di funzione sistolica nel canale di efflusso e di funzione diastolica nell'afflusso trans-tricuspidale. L'ecocardiografia M-Mode è comunemente usata per stimare le dimensioni del VD, lo spessore della parete libera, le sue escursioni e l'ispessimento parietale.

Nella proiezione parasternale asse corto un dato di fondamentale importanza, anche per quel che riguarda interazione bi-ventricolare, ci viene fornito dall'indice di eccentricità sistolica (LV-EI sist) e diastolica (LV-EI diast) del ventricolo sinistro. Essi sono definiti come il rapporto dei diametri antero-posteriore su quello setto-laterale misurati sia in sistole che in diastole. Negli individui normali questo rapporto dimensionale corrisponde

all'unità, essendo la sezione trasversa del ventricolo sinistro approssimativamente circolare.

La scansione apicale 4 camere rappresenta l'approccio principale per valutare le dimensioni e la funzione delle camere destre. In questa sezione un modo semplice e rapido di apprezzare le dimensioni del VD è il confronto visivo con il ventricolo sinistro. Le metodiche di valutazione quantitativa degli indici di funzione sistolica del VD, in particolare della FE, presentano problemi non trascurabili a causa delle caratteristiche anatomiche e funzionali del VD¹⁷. Viste le difficoltà nella ricerca di un approccio ottimale per il calcolo dei volumi e della frazione di eiezione, sono stati introdotti alcuni semplici parametri mono e bidimensionali che negli studi clinici sono risultati utili nel predire la funzione sistolica del VD. La frazione di variazione delle aree (in inglese fractional area change RVFAC%) del VD, misurabile con la formula: $RVFAC\% = (-RV \text{ diast area}) / RV \text{ sist area} / 100$ (dove RV diast area = area del VD in telediastole, RV sist area = area del VD in telesistole), correla bene con la FE misurata con la ventricolografia radioisotopica.

L'escursione dell'anello tricuspidale durante la sistole (escursione sistolica del piano dell'anello tricuspidale - TAPSE) rispecchia l'accorciamento sistolico base-apice del VD, determinabile mediante eco-bidimensionale ma anche con semplice M-Mode misurando l'escursione della parete laterale dell'anello tricuspidale. Il TAPSE è un indice pratico, accurato e riproducibile

che correla con la FE del VD misurata con angiografia radionuclidica.

Il Doppler flussimetrico del tratto di efflusso del VD (RVOT), consente la registrazione del profilo velocimetrico dell'eiezione sistolica del VD mediante l'applicazione di un volume campione di Doppler pulsato, guidato dal segnale color, nell'efflusso del VD, subito a monte della valvola polmonare. In questo modo è possibile misurare le velocità e i tempi sistolici dell'efflusso del VD, in particolare il periodo pre-eiettivo (R-PEI) misurato dall'inizio del QRS all'ECG (sistole elettrica) all'inizio del tracciato Doppler (sistole Doppler); il tempo di eiezione (ET) dall'inizio alla fine dell'eiezione e il tempo di accelerazione (AT) dall'inizio del flusso sistolico al picco di flusso.

In analogia a quello transmitralico, il Doppler flussimetrico dell'afflusso destro registra le velocità di flusso attraverso la valvola tricuspide e riflette i gradienti pressori che governano il riempimento del VD durante la diastole. Le misure vengono registrate nella sezione apicale 4 camere: velocità di picco E ed A (m/s), rapporto E/A, tempo di decelerazione della E. Più del pattern trans-mitralico, le velocità di flusso transtricuspidale sono influenzate dagli atti respiratori, con aumento della E e del rapporto E/A ed accorciamento del tempo di decelerazione in ispirazione.

Il Doppler tissutale miocardico (Tissue Doppler Imaging, TDI) è una tecnica che permette di quantificare le velocità miocardiche

longitudinali e quindi di eseguire una valutazione quantitativa della funzione miocardica durante tutto l'intero ciclo cardiaco.

Il profilo di Doppler tissutale del VD, simile a quello del VS, consiste in una velocità miocardica sistolica (S2) diretta verso il trasduttore e quindi positiva rispetto alla linea di base e in altre due velocità diastoliche, proto-diastolica (E') ed atriale (A') entrambe negative. Inoltre, è possibile rilevare una velocità aggiuntiva positiva, ben delineata nella fase pre-sistolica (S1) corrispondente alla fase di accelerazione isovolumetrica (IVA). Mediante TDI è possibile determinare numerosi parametri di funzione globale e regionale, come il tempo, la direzione e l'ampiezza delle velocità longitudinali della parete libera del ventricolo destro. In quanto metodica Doppler, essa è strettamente dipendente dall'angolo di incidenza del fascio ultrasonoro, pertanto uno scrupoloso allineamento delle pareti da interrogare è doveroso, anche nei ventricoli dilatati e rimodellati.

Il TDI pulsato (PW TDI) utilizzato online, mostra di avere una elevata risoluzione temporale e permette lo studio della funzione ventricolare anche in pazienti con finestra acustica sub-ottimale. In particolare Meluzin et al.²³ hanno dimostrato che un valore cut-off di 11,5cm/s per le velocità sistoliche dell'anello tricuspideale è in grado di predire con accuratezza una disfunzione ventricolare destra.

Il color TDI, invece, ha una risoluzione temporale inferiore, ma permette (off-line) l'analisi delle velocità longitudinali

contemporaneamente su molteplici segmenti miocardici, che possono essere confrontati durante lo stesso ciclo cardiaco.

Le velocità longitudinali misurate sulla parete libera del VD con il color TDI sono state dimostrate essere più elevate di quelle misurate sul ventricolo sinistro. Le velocità di picco del segmento basale è stato provato essere un indice utile nella diagnosi e nella prognosi di pazienti dopo infarto del VD. In particolare, un cut-off $\geq 8\text{cm/s}$ è in grado di predire la sopravvivenza libera da eventi in questo gruppo di pazienti.

La fase di accelerazione isovolumetrica (IVA) e la corrispondente onda sistolica S1, è un indice molto utile per la stima della funzione ventricolare destra, dimostrata l'IVA essere meno dipendente dalle condizioni di carico in un range di valori fisiologici. Studi precedenti hanno dimostrato che l'IVA ha una buona correlazione con la frazione di eiezione misurata alla risonanza magnetica: in particolare $S1 > 1,1\text{cm/s}^2$ sembra correlare con $\text{RVEF} > 45\%$.

IMPATTO DELL'IPERTENSIONE POLMONARE SUL VENTRICOLO DESTRO

L'ipertensione polmonare inizia nei vasi polmonari e termina nel cuore destro: è quest'ultimo il fattore chiave nel determinismo e nell'evoluzione della malattia.

Come prima accennato, per le caratteristiche del circolo polmonare, un circolo ad alto flusso e basse resistenze, il ventricolo destro lavora come una pompa di volume più che di pressione, ed aumenti moderati del post-carico si ripercuotono negativamente sulla funzione sistolica con dilatazione della cavità e lievi fenomeni compensatori di ipertrofia.

Nei pazienti con ipertensione polmonare, nel corso della malattia, il rimodellamento del circolo polmonare causa un progressivo aumento delle resistenze ed il ventricolo destro deve generare pressioni più elevate per mantenere la portata cardiaca.

La progressione verso l'insufficienza cardiaca è fortemente dipendente dalla capacità del ventricolo destro di mantenere l'integrità funzionale a fronte di un continuo aumento del carico lavorativo.

L'ipertrofia della parete ventricolare destra è quasi sempre un meccanismo di compenso non adeguato, per cui si assiste ad una riduzione della funzione sistolica, dilatazione delle sezioni destre e comparsa di insufficienza tricuspide e polmonare per dilatazione degli anelli valvolari. La disfunzione del ventricolo destro nei pazienti con ipertensione polmonare cronica è il

risultato di un sovraccarico pressorio cronico associato ad un sovraccarico di volume che dipende dall'entità dell'insufficienza tricuspidale stabilitasi nel corso del tempo.

Tuttavia, il meccanismo in gioco è estremamente complesso. Gli studi su modelli animali suggeriscono, infatti, che anche l'ischemia ventricolare destra può essere una causa potenzialmente molto comune. E' stato rilevato che il sovraccarico cronico di pressione che induce l'ipertrofia del ventricolo destro e ne riduce la contrattilità, può causare la riduzione della riserva coronarica, con la possibilità di ischemia, sia acuta che cronica. Altri meccanismi che possono intervenire sono la riduzione della pressione di perfusione del circolo coronarico ventricolare destro e la compressione estrinseca del tronco comune della coronaria sinistra da parte dell'arteria polmonare nei casi di dilatazione estrema del tronco polmonare.

Raramente i pazienti con ipertensione polmonare presentano una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra o alterazioni della cinesi regionale della parete del ventricolo sinistro. Questi reperti possono essere attribuiti a meccanismi correlati alla interdipendenza ventricolare. Chiaramente, la disfunzione del setto interventricolare, condiviso dai due ventricoli, può alterare la funzione di entrambi.

Il decorso clinico dei pazienti affetti da PH può essere estremamente variabile. Tuttavia, con la comparsa di uno scompenso destro, che si manifesta clinicamente con un peggioramento della sintomatologia, segni di congestione venosa

sistemica e ridotta tolleranza allo sforzo, la sopravvivenza dei pazienti è limitata a circa sei mesi.

Nella maggior parte dei pazienti con ipertensione polmonare idiopatica si verificano una progressiva dilatazione e disfunzione ventricolare destra.

L'esperienza clinica, tuttavia suggerisce che alcuni pazienti con PH sviluppano disfunzione ventricolare destra più precocemente che altri a parità di pressione in arteria polmonare. Un'alterata espressione genica e l'attivazione neuro-ormonale potrebbero spiegare tali differenze. Infatti recenti studi hanno dimostrato in alcuni pazienti con iPAH l'espressione di geni fetali, quali la catena pesante della miosina. Ciò spiegherebbe anche il fatto che i soggetti con ipertensione arteriosa polmonare associata a cardiopatia congenita hanno la migliore prognosi a lungo termine, mantenendo l'espressione di un fenotipo fetale con spessore della parete ventricolare simile tra le due camere ventricolari per tutta la vita.

Il valore prognostico di alcuni parametri ecocardiografici è stato inizialmente dimostrato utilizzando il diametro del VD (sezione parasternale asse lungo) ed il rapporto area del VD/area del VS (sezione apicale 4 camere) in pazienti con insufficienza cardiaca.

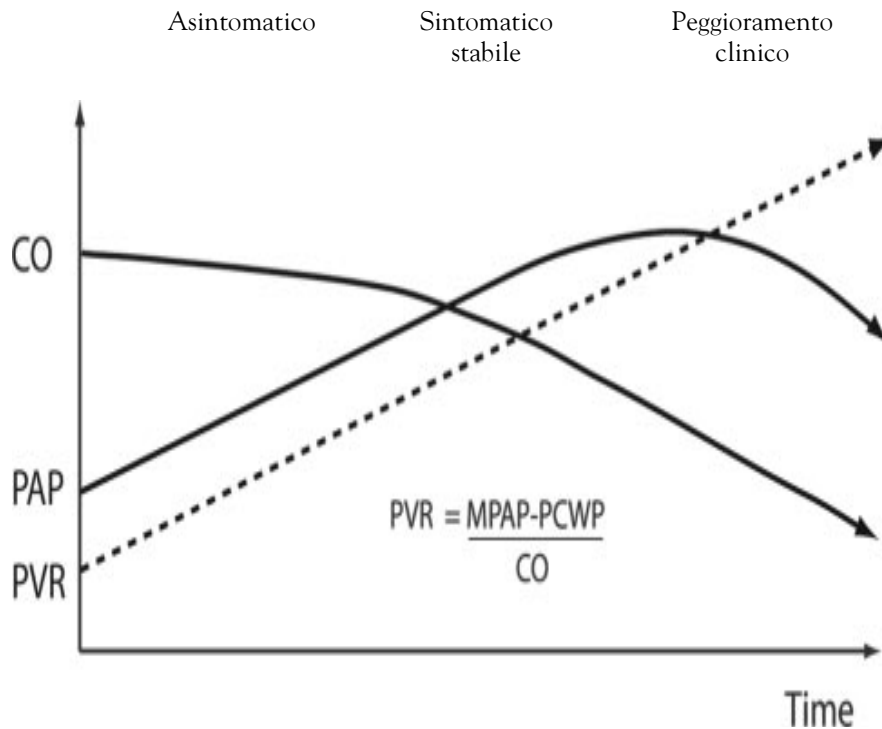
Raymond et al.²¹ hanno dimostrato, che accanto alla classe funzionale NYHA e alla riduzione della tolleranza all'esercizio fisico, la presenza di versamento pericardio, la dilatazione atriale destra e l'indice di eccentricità sono importanti fattori prognostici per la sopravvivenza dei pazienti con ipertensione polmonare.

Vista l'importanza giocata dalle fibre longitudinali nella funzione sistolica del VD, era prevedibile un ruolo prognostico degli indici eco-Doppler che riflettono il movimento base-apice del VD.

Un potere prognostico indipendente e incrementale è stato, infatti, riconosciuto al TAPSE: in un elegante studio condotto da Forfia et al.²² un valore cut-off ≤ 18 mm è stato significativamente associato a prognosi peggiore in una popolazione di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare.

Nella storia naturale della malattia, non è l'aumento della PAP bensì la riduzione della portata cardiaca che conduce al peggioramento clinico. Come chiaramente espresso da Torbicki A. e da Vizza C.D. nel Simposio Mondiale di Venezia del 2003²⁸, sebbene l'aumento delle resistenze vascolari polmonari sia la causa della malattia, tuttavia è la disfunzione del ventricolo destro che conduce a morte questi pazienti: infatti i livelli di PAP media hanno per loro solo un modesto significato prognostico.

Schema storia naturale ipertensione polmonare



Condizioni emodinamiche nella vasculopatia polmonare progressiva¹⁴

Una diminuzione della pressione arteriosa polmonare (PAP) in pazienti con PH può essere un segno di bassa portata cardiaca (CO) e disfunzione ventricolare destra severa. Modificata da Haddad et al.¹⁴

D'Alonzo, et al. già nel 1991, avevano calcolato una formula predittiva di sopravvivenza che includeva, insieme al valore di MPAP, la pressione atriale destra e la portata cardiaca.

CAPITOLO III

DEFORMAZIONE E DISSICRONIA DEL VENTRICOLO DESTRO

IL CONCETTO DI STRAIN

Lo strain è la deformazione di un oggetto rispetto alla sua dimensione originaria ed è espresso come percentuale.

Per ogni oggetto unidimensionale, con una sola possibile deformazione (per esempio allungamento ed accorciamento) la definizione fisica di strain è la variazione relativa in lunghezza dell'oggetto rispetto alla sua lunghezza originaria: $S = (L - L_0)/L_0$ dove L è la lunghezza dell'oggetto dopo la deformazione e L_0 la sua lunghezza originaria.

Lo SR è la velocità con cui si verifica la deformazione miocardica (S) ed è espresso in 1/s. $SR = (L - L_0)/L_0/T$ dove T è il tempo.

La curva di strain regionale rappresenta la deformazione miocardica durante l'intero ciclo cardiaco. I parametri di S/SR sono negativi quando il segmento di miocardio studiato si accorcia (funzione longitudinale) o si assottiglia (funzione radiale); mentre sono positivi quando il segmento di miocardio studiato si allunga (funzione longitudinale) o si ispessisce (funzione radiale).

SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY

Un nuovo approccio per valutare la funzione sistolica segmentaria del VD, che supera i limiti tecnici del tissue Doppler Imaging (TDI)²⁹ e calcola lo strain miocardico indipendentemente dall'angolo di incidenza, è lo strain bidimensionale mediante Speckle Tracking Echocardiography (2D-STE), metodo validato mediante sonomicrometria e RMN *tagged*²⁷.

Il significato letterale fa riferimento ad un sistema che segue degli "speckles" durante il ciclo cardiaco. Tali speckles sono i puntini bianchi e neri dell'immagine ecografica bi-dimensionale. Situati in modo del tutto "random" essi costituiscono la "texture" dell'eco bidimensionale e sono il frutto dell'interazione degli ultrasuoni con il tessuto miocardico. Questa interazione crea, oltre che echi speculari (specular echoes) che di fatto formano l'immagine che noi vediamo, anche echi dispersi (scattered echoes). Questi ultimi che a loro volta, incontrandosi fra loro, si potenziano, si annullano o si ignorano, danno alla fine origine alla tessitura miocardica che osserviamo nelle immagini ottenute mediante ecocardiografia bidimensionale.

Il principio non è nuovo, infatti gli "speckles" potevano già in precedenza essere seguiti con la tecnica M-Mode con la quale si poteva ricavare il loro spostamento, la loro velocità (entrambi più marcati alla base che non all'apice) e persino la deformazione (ovviamente solo lungo la linea del singolo fascio dell'ecocardiografia M-Mode). Questo era possibile perché la

tecnica M-Mode ha una elevatissima risoluzione temporale. Oggi gli speckles, invece che in una singola linea, possono essere riconosciuti in una intera regione (il così detto Kernel) e seguiti lungo tutto il ciclo cardiaco. Ciò è possibile grazie alle moderne tecnologie che permettono di ottenere immagini bidimensionali ad elevata risoluzione temporale (dell'ordine di 80-90 frame per secondo).

Il principio del frame rate adeguato si basa sul fatto che, se fra un frame ed il successivo passa poco tempo (infatti è necessario avere un alto "frame rate" superiore alle 70 immagini al secondo), la mappa degli speckles in una regione A non si modifica drammaticamente da un frame al successivo. Essa, cioè, può essere riconosciuta dal sistema come la regione A del frame precedente anche se si è spostata leggermente (in realtà il processo identificativo agisce al contrario: il sistema riconosce la "disposizione" degli speckles di una certa regione come la meno differente rispetto alla regione A del frame precedente, e quindi quella che ha maggiore probabilità di essere proprio la regione A e diversa rispetto alle regione B adiacente). La capacità di calcolo del sistema consente di eseguire questa operazione per decine di regioni contemporaneamente lungo il profilo di una immagine bidimensionale. Una volta riconosciute le differenti regioni A,B,C etc. si possono calcolare lo spostamento (displacement), la velocità di spostamento, la deformazione (due regioni contigue che si avvicinano o si allontanano una rispetto all'altra) e la velocità di deformazione.

L'utilità clinica di questa metodica è stata già stabilita nei pazienti con insufficienza cardiaca sottoposti a trattamento di re-sincronizzazione elettrica.

DEFORMAZIONE SISTOLICA E DISSINCRONIA DEL VENTRICOLO DESTRO

Lo strain longitudinale misurato con il Doppler tissutale ha mostrato una buona correlazione con la gittata sistolica del VD al cateterismo cardiaco e riflette realmente le modificazioni della funzione sistolica ventricolare destra dipendente dal pre-carico²⁹.

Per quanto riguarda il valore della STE per lo studio della deformazione miocardica ventricolare destra, esso è in corso di valutazione.

Gli algoritmi utilizzati sono gli stessi di quelli applicati per lo studio del ventricolo sinistro e, nonostante ciò, essi hanno dimostrato di fornire risultati che hanno una buona correlazione con gli altri indici di funzione ricavati all'ecocardiogramma e alla RMC²⁹⁻³⁰.

Come è noto, la STE in confronto con il Doppler tissutale, oltre ad essere una metodica indipendente dall'angolo di insonazione e non condizionata dal movimento dei segmenti adiacenti, si dimostrata essere fattibile e altamente riproducibile, anche in quei ventricoli fortemente dilatati e rimodellati. Tuttavia, la STE presenta una più bassa risoluzione temporale e una forte dipendenza dalla qualità delle immagini e quindi dalla finestra acustica.

La metodica si applica ad immagini in proiezione apicale 4 camere, permettendo principalmente lo studio della porzione cosiddetta *inflow* del VD, che tuttavia è responsabile dell'85% della

gittata sistolica³¹. Infatti, il maggiore determinante della funzione di pompa del VD, è proprio l'accorciamento delle fibre longitudinali che sono particolarmente espresse sulla sua parete libera.

Rispetto ai comuni indici di funzione, come il TAPSE e la frazione di accorciamento, lo strain longitudinale fornisce un valore aggiunto, poiché offre dati quantitativi anche sulla reale funzione regionale di tutta la parete libera del VD.

Studi precedenti, infatti, hanno dimostrato che esso è significativamente ridotto nei pazienti con pressioni elevate in arteria polmonare quando paragonati con i controlli normali³².

Il 2DSE, metodica relativamente nuova è stata già utilizzata in una limitata serie di studi sul ventricolo destro.

Uno studio recente di Meris et al.³³ è stato condotto su un ampio numero di pazienti ed ha dimostrato la fattibilità dell'analisi della deformazione sistolica del VD mediante STE, sia in soggetti sani che in soggetti affetti da patologie cardiache, compresa l'ipertensione polmonare. Lo studio ha documentato una buona correlazione tra strain longitudinale globale e i tradizionali indici di funzione sistolica ventricolare destra. In particolare, un cut-off di strain longitudinale globale di -19% può distinguere non invasivamente i soggetti normali da quelli con disfunzione sistolica del VD.

Lo studio dello strain longitudinale è stato applicato anche nella valutazione di terapie farmacologiche e chirurgiche. Tra questi ricordiamo quello di Borges et al.³⁴ e quello di Chow et al.³⁵

eseguito su un gruppo di 26 pazienti pediatrici dopo intervento di atrial switch per trasposizione dei grossi vasi che trasformava il ventricolo destro in una camera di tipo sistemico. Gli autori concludevano che il 2DSE rappresentava uno strumento molto utile per la valutazione del ventricolo sistemico e per il follow-up di questi pazienti.

Anche il lavoro di Borges et al.³⁴ è stato molto interessante, riportando i risultati di uno studio condotto su 37 pazienti con ipertensione polmonare che aggiungeva alle valutazioni dei parametri di funzione e deformazione sistolica del VD di base, un follow-up di un anno degli stessi pazienti dopo di terapia con bosentan. Il gruppo ha dimostrato un miglioramento dei parametri al cateterismo invasivo e quelli relativi allo strain longitudinale del ventricolo destro.

Le anomalie nella performance regionale del ventricolo destro sono una misura sensibile del suo status funzionale. Influenzando il sovraccarico pressorio cronico specificatamente sulla motilità regionale questa condizione patologica contribuirebbe all'instaurarsi di dissincronia intra-ventricolare con impatto significativo sul ventricolo già sovraccarico.

Alcuni studi hanno dimostrato come esista un ritardo di contrazione meccanica al Doppler tissutale³⁶, calcolato tra il setto inter-ventricolare e la parete libera del VD in pazienti con ipertensione polmonare.

Gli studi condotti sulla valutazione della dissincronia intra- ed inter-ventricolare sono tuttavia scarsi e molto eterogenei. Infatti,

nella quasi totalità dei casi sono condotti su campioni di pazienti con forme diverse di patologia (forme arteriose con forme secondarie a cardiopatia sinistra, forme idiopatiche con forme associate a malattia autoimmune piuttosto che forme associate ad infezione da HIV) le quali instaurano meccanismi fisiopatologici diversi e non assimilabili tra loro. Inoltre i campioni di pazienti arruolati risultano di scarsa numerosità: probabilmente il motivo è da ricercare nel fatto che si tratta di una malattia rara in cui pochi sono i centri nel mondo che si occupano della sua diagnosi e del trattamento. Anche i risultati riportati non sono stati finora molto concordanti: Schwartz et al.³⁷ utilizzando come metodica il TDI, hanno dimostrato che il picco di attivazione sistolica della parete libera risulta anticipato rispetto al setto nei pazienti affetti da PAH rispetto ai controlli sani.

Di opposti risultati parla invece Lopez-Candalez³⁸ che riporta un ritardo nel picco sistolico, sempre misurato al TDI dei soggetti malati rispetto al gruppo di controllo. Il campione è più numeroso, ma la popolazione più eterogenea.

In accordo con Lopez-Candalez sono i dati riportati da Kalogeropoulos et al.³⁹, che utilizzando metodica speckle tracking ha dimostrato un picco di deformazione ritardato della parete libera rispetto al setto e un indice di dissincronia (valutata come deviazione standard dei tempi di attivazione dei 6 segmenti costituenti il ventricolo destro) più alti nei soggetti affetti rispetto ai controlli sani.

In ultimo, interessante risulta uno studio condotto da Marcus et al.⁴⁰, con RMN tagged, che conferma il ritardo della parete libera del destro non in termini di attivazione sistolica ma di tempo al picco di deformazione.

L'eterogeneità della deformazione regionale ventricolare destra valutata sia in termini di ampiezza che di tempo al picco di strain è stata osservata anche in pazienti con sovraccarico acuto di pressione come si instaura durante embolia polmonare. In questo caso il sovraccarico pressorio genera dei pattern di eterogeneità e di dissincronia regionale del tutto simili a quelli osservati in caso di sovraccarico cronico, caratterizzati da un ridotto e ritardato strain sistolico nelle regioni medio-basali⁴¹. Tali alterazioni, inoltre, sono state dimostrate ridursi e scomparire dopo trattamento e risoluzione del quadro clinico.

Concludendo, l'analisi della dissincronia intra-ventricolare sembra avere un ruolo chiave nel comprendere la fisiopatologia che conduce il VD alla disfunzione sistolica in corso di ipertensione arteriosa polmonare. La contrattilità del miocardio ventricolare destro risente significativamente della funzione longitudinale. Una contrazione incoordinata, specialmente nella direzione longitudinale, potrebbe ridurre ulteriormente la funzione sistolica del VD, oltre i già noti meccanismi citati.

CAPITOLO IV

LO STUDIO SPERIMENTALE

PREMESSA

La prognosi nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare dipende dalla capacità del ventricolo destro di mantenere la sua normale funzione in condizioni di sovraccarico pressorio cronico.

Il ritardo elettro-meccanico ventricolare è stato approfonditamente studiato per l'insufficienza cardiaca secondaria a disfunzione ventricolare sinistra e ha posto le basi per la terapia di resincronizzazione elettrica con buoni risultati in termini di miglioramento clinico, capacità funzionale e sopravvivenza.

Sebbene la dissincronia meccanica nell'ipertensione polmonare sia stata già descritta, non ci sono tuttavia dati sistematici sulla possibilità che la dissincronia possa avere un impatto significativo sulla funzione ventricolare destra e quindi sulla prognosi di questa patologia.

Il tissue Doppler Imaging (TDI) e l'ecocardiografia bi-dimensionale Speckle Tracking (2D-STE) hanno dimostrato di potere quantificare in modo sufficientemente affidabile e riproducibile la meccanica cardiaca.

In particolare, la seconda metodica, più recente, permette la quantificazione dello strain in maniera diretta, a partire da immagini bi-dimensionali standard e indipendentemente

dall'angolo di incidenza del fascio ultrasonoro, con una relativamente bassa variabilità intra ed inter-osservatore.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è stato quello di determinare la prevalenza della dissincronia meccanica, quantificata come deviazione standard della dispersione dei tempi di deformazione delle pareti miocardiche mediante 2D-STE, in una ampia coorte di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica; di correlare la dissincronia con i parametri clinici ed emodinamici e infine verificare la sua capacità di predire la disfunzione del ventricolo destro e secondariamente il peggioramento clinico di questi pazienti.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio

Lo studio ha incluso 80 pazienti naive consecutivi con iPAH in classe funzionale WHO dalla II alla IV, seguiti presso il nostro Centro per l'Ipertensione Polmonare da Gennaio 2010 a Dicembre 2011 e 40 controlli sani appaiati per sesso ed età.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con finestra acustica scadente e quelli con blocco di branca destra.

La diagnosi di ipertensione polmonare veniva posta mediante cateterismo cardiaco destro dimostrando valori di pressione media in arteria polmonare (MPAP) $>25\text{mmHg}$ con pressione di incuneamento (PcWP) $<15\text{mmHg}$ (ipertensione polmonare pre-capillare) in un algoritmo diagnostico, che in accordo con le linee guida europee, ha incluso oltre all'ecocardiografia anche i test di funzionalità respiratoria, la scintigrafia polmonare perfusionale, la tomografia assiale computerizzata toracica per escludere forme secondarie.

La valutazione iniziale al momento della diagnosi ha incluso la visita cardiologica con accurata raccolta anamnestica, il test del cammino, il cateterismo cardiaco e la valutazione ecocardiografica. Quindi i pazienti hanno iniziato il trattamento dell'ipertensione polmonare sulla base della severità della malattia in accordo con le correnti linee guida europee. I pazienti con positività al test di vasodilatazione durante cateterismo hanno iniziato la terapia con calcio-antagonisti.

Tutti i pazienti sono stati seguiti fino alla fine dello studio (Dicembre 2011) con interviste telefoniche (ogni mese) e visite periodiche (ogni 2-3 mesi) per verificare il compenso clinico-emodinamico ovvero l'instaurarsi di un peggioramento clinico che veniva definito come modificazione dei seguenti parametri: la riduzione della capacità di esercizio (-15% rispetto al test basale), il peggioramento della classe funzionale, il deterioramento clinico che richiedeva il ricovero ospedaliero, l'inizio di una terapia endovenosa, il trapianto cardiaco oppure la morte. E' stato preso in considerazione nell'analisi il primo episodio di peggioramento clinico.

Tutti i pazienti sono stati arruolati nello studio solo dopo aver firmato un consenso informato.

Cateterismo cardiaco invasivo

La valutazione emodinamica è stata effettuata utilizzando la tecnica standard. I valori delle pressioni intracardiache destre sono stati misurati nella posizione medio-toracica con un catetere Swan Ganz a più lumi, con un lume per la soluzione salina e il calcolo della portata cardiaca (CO), ed un lume connesso ad un trasduttore per rilevare le pressioni (atrio destro, ventricolo destro, arteria polmonare e pressione di incuneamento). La portata cardiaca è stata misurata con la tecnica della termodiluizione (America Edwards Laboratories, Santa Ana, CA). Il valore delle resistenze vascolari periferiche (PVR) è stato calcolato con la formula $PVR = (MPAP - PcWP) / CO$.

Ecocardiografia standard

La valutazione ecocardiografica standard è stata effettuata utilizzando un apparecchio ecocardiografico standard disponibile in commercio (Vivid S6, GE). Tutti i dati ecocardiografici sono stati ottenuti entro 24 ore dal cateterismo invasivo.

L'acquisizione dei dati è stata eseguita con un trasduttore 3.5 MHz nelle proiezioni parasternale e apicale. Immagini M-Mode e bi-dimensionali standard sono state acquisite durante fine espirazione e memorizzate in formato cineloop di 3 battiti consecutivi. Le misure M-Mode, 2D e Doppler sono state effettuate in accordo con le linee guida della Società Americana di Ecocardiografia.

Sono stati considerati nell'analisi i seguenti parametri: la presenza di versamento pericardico; l'indice di eccentricità ventricolare sinistro diastolico e sistolico (LVEIs e LVEId rispettivamente), l'area ventricolare destra diastolica (RVDA), sistolica (RVSA) e il loro rapporto come fractional area change (RVFAC%), l'escursione sistolica dell'annulus tricuspidale (TAPSE), la stima Doppler del rigurgito tricuspidalico, Doppler pulsato degli efflussi ventricolari destro (R-PEI) e sinistro (L-PEI), il Doppler trans-mitralico con le onde E (protodiastolica) A (telediastolica) e il rapporto E/A.

Tissue Doppler Imaging

Il tissue Doppler è stato utilizzato per misurare le velocità miocardiche longitudinali. Immagini color TDI convenzionali

sono state acquisite nella proiezione apicale 4 camere e salvate digitalmente per l'analisi offline. L'ampiezza del settore e la profondità sono state ottimizzate per ottenere il più alto frame rate (100 a 120 frame/s). Filtri e guadagni sono aggiustati per ottenere il migliore segnale tissutale. Mediante l'utilizzo del Doppler pulsato con il volume campione posto nel centro del segmento basale della parete libera del ventricolo destro sono state ottenute le velocità istantanee nella direzione longitudinale.

Tutti i dati, inclusi quelli color TDI, sono stati analizzati offline con una workstation dedicata (EchoPac 6.1, GE Medical Systems, Norway) procedura necessaria per ricavare e analizzare le curve di velocità cosiddette *color-coded*. Le regioni di interesse sono state manualmente posizionate e aggiustate più in lato o più in basso all'interno del segmento miocardico per ottimizzare al meglio la qualità e la riproducibilità delle curve ottenute.

Le misurazioni hanno incluso: la velocità di picco di contrazione della fase isovolumetrica e sistolica (s1 ed s2 rispettivamente), le velocità diastoliche proto e tele-diastoliche (e' ed a' rispettivamente), la velocità e l'accelerazione della fase di contrazione isovolumetrica (s1 acceleration slope), il calcolo del ritardo di contrazione sistolica (s2) tra la parete libera del VD (RVFW) e la parete laterale del ventricolo sinistro (LVFW) per quantificare il grado di dissincronia inter-ventricolare, che abbiamo definito "inter-ventricular delay".

Analisi Speckle-Tracking

L'analisi di speckle-tracking è stata applicata per quantificare lo strain longitudinale miocardico del ventricolo destro dalla proiezione apicale 4 camere e quindi calcolare la dissincronia intraventricolare (dissincronia longitudinale). Per ogni livello di acquisizione sono stati memorizzati 3 cicli cardiaci in formato cine-loop per la successiva analisi offline con il software dedicato (EchoPAC, GE). Il frame rate di acquisizione essere compreso in un range compreso tra 45 a 90frame/s. Il confine endocardico è stato tracciato in un frame telesistolico e la regione di interesse (ROI) è stata scelta per adattarsi a tutto lo spessore miocardico. Il software consente all'operatore di controllare e validare il tracking e di adeguare il confine endocardico o modificare la larghezza del ROI, se necessario. Inoltre, l'immagine viene automaticamente suddivisa in 6 segmenti standard: settori basale, medio e apicale del setto interventricolare e basale, medio e apicale della parete libera del ventricolo destro. L'apertura della valvola polmonare e la sua chiusura sono stati identificati con il Doppler pulsato ottenuto dal tratto di efflusso del ventricolo destro.

Come già affermato la dissincronia RV è stata derivata dalle curve di strain longitudinale ottenute dalla proiezione apicale 4 camere ed è stata definita come la deviazione standard della differenza dei tempi di picco di strain longitudinale (corretti per la frequenza cardiaca secondo la formula di Bazett: $\text{intervallo misurato} / \sqrt{\text{intervallo RR}}$) in un modello a 4 segmenti che escludeva le regioni apicali e che abbiamo indicato come RV-SD4.

Analisi Statistica

Le variabili continue sono state espresse come media e deviazione standard; le variabili categoriche come conteggi e proporzioni. Il confronto tra i gruppi è stato fatto con test t di Student a 2 code per le medie, se i dati erano distribuiti normalmente o con il metodo di Wilcoxon se i dati non avevano una distribuzione normale.

I test Chi-Quadrato o quello di Fisher sono stati applicati per le variabili categoriche. La percentuale libera da eventi di peggioramento clinico (CW) è stata determinata secondo il metodo del Life Table.

Il grafico di Kaplan-Meier è stato utilizzato per dimostrare il peggioramento clinico nel tempo.

Il modello di regressione di Cox è stato applicato per identificare i fattori di rischio per CW e determinare l'associazione tra le caratteristiche dei pazienti al tempo zero e gli outcome. Il tempo tra l'inizio dell'osservazione e il CW è stato selezionato come outcome primario.

Le analisi di regressione lineare ed il test di correlazione con metodo di Pearson sono stati eseguiti per la valutazione di relazioni univariate. Dopo che tutte le analisi di Cox univariate sono state effettuate, le covariate sono state inversamente ordinate per il p value (dal più piccolo al più grande). A causa dell'ampio numero di variabili analizzate, è stato adottato un criterio molto selettivo per selezionare le variabili da inserire nel modello,

ovvero un valore di p value di 0,05 all'univariata. Tale approccio è stato adottato per minimizzare la probabilità che il valore del test statistico calcolato o eventualmente un valore estremo, si presentassero per effetto del caso. Infine, Un p value di 0,10 è stato il criterio per rimuovere le covariate dal modello.

RISULTATI

Le caratteristiche di base degli 80 pazienti con iPAH inclusi nello studio sono riassunte nella tabella 3. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile, in classe funzionale WHO III, con ipertensione polmonare severa e ridotta tolleranza all'esercizio come mostrato dal test del cammino (429 ± 119 metri). Nella tabella 4, invece sono confrontati i parametri ecocardiografici dei pazienti affetti da iPAH con i controlli sani appaiati per sesso ed età. L'indice di eccentricità sistolica e diastolica del ventricolo sinistro (LV EIs e LV EId rispettivamente), l'area telediastolica e telesistolica del VD (RVd area e RVs area rispettivamente) l'area dell'atrio destro (RA area) erano significativamente più alte nei pazienti iPAH rispetto ai rispettivi controlli sani; significativamente più basso, nei pazienti iPAH, è risultato essere il TAPSE. Come atteso, il versamento pericardico era assente nel gruppo dei soggetti sani.

In aggiunta, come ancora mostrato in tabella 4, tutti i parametri ricavati mediante analisi quantitativa, sia con tissue Doppler che con strain bidimensionale, sono risultati significativamente diversi. In particolare il picco di velocità della parete libera del VD (RVFW) s1 (8,4 cm/s vs 11,5 cm/s) s2 (11,0 cm/s vs 14,3 cm/s), l'accelerazione della fase isovolumetrica (s1 acceleration slope) (2,7 cm/s² vs 4,0 cm/s²) erano mediamente più bassi nei pazienti malati rispetto ai sani.

Analogamente, anche il picco di strain longitudinale della parete libera del VD sia a livello basale che a livello medio era significativamente più bassa nei pazienti con iPAH rispetto ai sani (-21% vs -32% per i settori basali e -19% vs -32% per i settori medi, $p<0,00001$).

Dissincronia o Ritardo Inter-Ventricolare

La media del tempo al picco di velocità sistolica ricavata mediante tissue Doppler (color TDI time-peak s1) per la parete libera del ventricolo destro è stata di 142 ± 34 ms per i pazienti iPAH e 154 ± 39 ms ($p=ns$); negli stessi raggruppamenti i tempi di pre-eiezione aortica (L-PEI) e polmonare (R-PEI) sono stati rispettivamente 71.5 ± 14 e 75.8 ± 16 per il gruppo dei sani e 72.9 ± 18 ms e 79.5 ± 21 ms per il gruppo dei malati ($p=ns$).

La dissincronia o meglio il ritardo inter-ventricolare, calcolato al TDI come la differenza tra i tempi al picco di s1 della parete libera del VD e la parete laterale del ventricolo sinistro è stato di 44.8 ± 30 ms per il gruppo controllo e 34.3 ± 22 ms per il gruppo in studio ($p=0,09$). Dall'altro lato, invece, la dissincronia inter-ventricolare calcolata con i tradizionali metodi Doppler ovvero calcolata come la differenza tra L-PEI ed R-PEI è stata di $7,8\pm6$ ms per il gruppo dei sani e $16,4\pm16$ per il gruppo dei malati ($p=0,02$).

Dissincronia Intra-Ventricolare Destra

In tutti i soggetti, le immagini ecocardiografiche sono state di qualità sufficiente per valutare la dissincronia meccanica e la

media del frame rate di acquisizione è stata di 59fps (range tra 42 e 77 fps).

Il ritardo di picco sistolico misurato mediante strain bidimensionale e calcolato come la differenza tra i tempi della parete libera rispetto al setto interventricolare è risultato essere mediamente di 90.4 ± 10 ms, con significativo ritardo della parete libera del ventricolo destro (408 ± 62 vs 376 ± 50 della RVFW e del IVS rispettivamente, $p < 0,0001$).

La dissincronia intra-ventricolare destra, misurata come la deviazione standard (SD) tra i quattro segmenti medio-basali del setto e della parete libera del VD, è risultata essere 31 ± 24 per il gruppo di studio e 8 ± 5 nel gruppo di controllo. Basandoci su un cut-off di 18 cioè il limite superiore del range di normalità, che è stato ricavato sommando alla media del valore ottenuto nel gruppo dei soggetti sani alle 2 deviazioni standard, abbiamo suddiviso la popolazione iPAH in 2 raggruppamenti (RV-SD4 cut off =18). La dissincronia, ovvero un valore di RV-SD4 >18 era presente in 48 pazienti (60%) con ipertensione arteriosa polmonare.

Come mostrato in tabella 5, analizzando il profilo clinico ed emodinamico di questi pazienti, coloro che appartenevano al raggruppamento RV-SD4 >18 mostravano una classe funzionale NYHA più avanzata (2,9 vs 2,4, rispettivamente; $p < 0,001$), una ridotta tolleranza all'esercizio fisico con un peggiore test del cammino (400 ± 120 mt vs 472 ± 104 mt; $p = 0,007$) condizioni emodinamiche più compromesse (MPAP 50 ± 15 vs 45 ± 13 ; $p = 0,04$;

RAP 9,2±) rispetto ai pazienti con un indice di dissincronia RV-SD4<18. Inoltre, come mostrato in tabella 6, i pazienti oltre questo valore cut-off, avevano anche segni ecocardiografici di rimodellamento ventricolare destro più marcato (LV EI diast 1.44 vs 1.26, $p=0.02$; LV EI sist 1.72 vs 1.36, $p<0.001$; RA area 33cm² vs 25cm², $p<0.001$; RV d area 28cm² vs 21cm², $p<0.001$; RV s area 18cm² vs 13cm², $p<0.001$; RVFAC 36% vs 42%, $p=0.07$)

Fattori che influenzano la Dissincronia Intra-Ventricolare Destra

Al fine di determinare i fattori in grado di influenzare la dissincronia intra-ventricolare destra, abbiamo costruito un modello di regressione multivariata alla ricerca del parametro clinico, morfologico, emodinamico o elettrofisiologico più significativo nella patogenesi del ritardo intra-ventricolare. Sono state inserite nel modello come variabili indipendenti lo strain della parete libera del VD, le aree diastolica e sistolica del VD, RVFAC%, LV EI sistolico e diastolico, la durata del QRS, le resistenze vascolari polmonari (PVR) e la PAP media (MPAP). L'analisi ha rivelato che le PVR, la durata del QRS e l'area diastolica del VD (RV d area) hanno il più potente impatto sulla RV-SD4 con una $r^2=0.38$ ($p<0.0001$). Nella tabella 8 sono mostrati i dettagli dell'analisi con i rispettivi Hazard Ratio (HR) per incrementi relativi di unità.

Valore prognostico della Dissincronia Ventricolare Destra.

Per l'intera popolazione iPAH in studio, dopo un periodo di follow-up mediano di 316 ± 210 giorni, 26 degli 80 pazienti (32.5%) hanno presentato un peggioramento clinico (clinical worsening, CW) che come specificato in precedenza ha incluso: riduzione della capacità di esercizio (-15% rispetto al test basale), il peggioramento della classe funzionale, il deterioramento clinico che richiedeva il ricovero ospedaliero, l'inizio di una terapia endovenosa, il trapianto cardiaco oppure la morte.

Due dei 26 eventi (7.7%), tuttavia, si sono verificati in soggetti con $RV\text{-}SD4 < 18$. La media di $RV\text{-}SD4$ tra i pazienti definiti come event-free (senza CW) è stata di 22 ± 15 vs 51 ± 29 di quelli che avevano presentato un CW ($p < 0.0001$). Come atteso, questi ultimi avevano una classe funzionale NYHA più avanzata, una distanza percorsa al test dei 6 minuti minore, una compromissione emodinamica più grave rispetto ai pazienti event-free per CW. A conferma di ciò, gli stessi pazienti avevano segni di rimodellamento e di disfunzione del VD più marcati rispetto alla popolazione di confronto (gli event-free survivors). Tutte le caratteristiche analizzate sono presentate in dettaglio nella tabella 7. Il tasso dei pazienti che hanno presentato un peggioramento clinico è stato del 25% a 6 mesi, il 32% a 1 anno e il 48% a due anni. La curva di sopravvivenza Kaplan-Meier è mostrata nel grafico 4.

Elevati valori di $RV\text{-}SD4$ all'inizio dell'osservazione sono stati correlati con una prognosi scadente.

L'analisi multivariata ha mostrato che l'Indice Cardiaco (CI) (unità 0.5, HR 0.36, CI 95% 0.23-0.57) RVFAC% (unità 5, HR 0.79, CI 95% 0.67-0.93) e RV-SD4 (unit 5, HR 1.06 CI 95% 1.00-1.13) sono predittori indipendenti di peggioramento clinico CW ($\chi^2=46.8$, $p=0.000001$). Nella curva ROC ottimale, generata per individuare il valore cut-off di RV-SD4 in grado di predire il CW, il valore di $RV-SD4 \geq 23$ con una sensibilità del 92% ed una specificità del 67% (AUC 0.860; $p < 0.001$) è in grado di predire il CW.

La percentuale di eventi nei pazienti con $RV-SD4 \geq 23$ è stata significativamente più alta rispetto ai pazienti con $RV-SD4 < 23$ (grafico 5): in particolare ad un anno il 52% ($RV-SD4 \geq 23$) vs meno del 10% nei pazienti con $RV-SD4 < 23$.

Infine è stato costruito un modello di analisi multivariata secondo Cox Proportional Hazard inserendo quelle variabili per le quali era stato già dimostrato un significativo valore prognostico. Il modello migliore, che ha introdotto la RV-SD4 come variabile continua, l'indice cardiaco (IC) e la RVFAC%, ha documentato un aumento del rischio di morte aggiustato di circa il 6% per ogni aumento di 5 unità dell'indice di dissincronia RV-SD4 (HR 1.06; CI 95% 1.00-1.13; $p=0.02$ (tab. 9).

DISCUSSIONE

I pazienti con iPAH mostrano anomalie regionali della contrazione ventricolare destra soprattutto in termini di dispersione dei tempi al picco di strain sistolico tra le pareti, confermato dalla presenza, per questa popolazione, di valori più elevati dell'indice di dissincronia meccanica, RV-SD4.

La presenza di dissincronia, ben correla con lo status clinico, morfologico ed emodinamico, inclusi i parametri già dimostrati indicativi di prognosi per la malattia quali: l'indice di eccentricità sistolica e diastolica, il TAPSE, e accelerazione isovolumetrica al TDI.

Come nei precedenti studi condotti su pazienti con ipertensione polmonare, dalla nostra analisi è emerso che alcuni parametri morfologici e soprattutto emodinamici del ventricolo destro sono strettamente correlati con la severità della malattia e fortemente associati al suo decorso.

Nell'analisi ecocardiografica, alcuni parametri sono emersi più robusti nella valutazione della funzione ventricolare destra: tra questi annoveriamo gli indici di eccentricità (sistolico e diastolico) del VS e l'area tele-diastolica e tele-sistolica del VD come parametri morfologici; il TAPSE, la RVFAC% e le velocità sistoliche dell'anello tricuspide ricavate con il tissue Doppler come parametri di funzione. Anche i nuovi indici di funzione ottenuti mediante 2D STE hanno dimostrato di individuare precocemente una disfunzione ventricolare destra.

Nell'analisi della funzione diastolica, invece, non abbiamo rilevato differenze significative tra i soggetti iPAH e i controlli sani in termini di rilasciamento proto diastolico del VD valutato mediante TDI dell'anello tricuspideale, nè in termini di alterato riempimento diastolico del ventricolo sinistro valutato con Doppler pulsato trans-mitralico.

Lo studio della dissincronia inter-ventricolare, che ha analizzato su una ampia popolazione i ritardi tra i due ventricoli non ha fornito risultati statisticamente significativi in termini di differenza di picchi di velocità sistoliche, mentre significativamente diverse sono risultate le differenze tra i tempi di pre-eiezione arteriosa (R-PEI e L-PEI). La presenza di dissincronia meccanica intra-ventricolare destra, come avviene per il ventricolo sinistro, non implica necessariamente la presenza di una dissincronia inter-ventricolare rilevabile al TDI.

A sostegno di questi risultati, che sembrano apparentemente discordanti con quelli di altri studi pubblicati sull'argomento³⁸, riportiamo i risultati di uno studio condotto dal gruppo di Sutherland⁴², che dimostra come, soprattutto nei soggetti sani con buona funzione biventricolare, misurare il ritardo dei picchi delle velocità sistoliche al TDI è di difficile esecuzione tecnica per la presenza di un pattern bifasico nel profilo di velocità della parete laterale del ventricolo sinistro. Infatti, rileva il gruppo di ricercatori, mentre il profilo di velocità della parete libera del VD (RVFW) e il setto interventricolare ha un singolo picco sistolico, la

parete laterale del VS (LW) ha in genere due picchi distinti con una chiara incisura tra i due, intorno alla meso-sistole.

Loro hanno dimostrato che il tempo del picco “negativo” di questa incisura corrisponde precisamente al picco sistolico della RVFW e, anzi, che l’ampiezza di questa incisura è direttamente proporzionale all’ampiezza del picco sistolico della RVFW: ciò significa che tanto più vigorosa è la velocità di contrazione sistolica del ventricolo destro, tanto più questa incisura sarà profonda e il pattern del VS sarà bifasico. Essi hanno quindi ipotizzato che la curva di velocità bifasica sia il risultato della sovrapposizione di due componenti: la contrazione mono-fasica della LW con quella in opposta direzione della RVFW. A sostegno di questa idea vi è la dimostrazione che il profilo bifasico si modifica (nel senso che si attenua) nella fase espiratoria quando cioè le condizioni di carico e quindi, per il meccanismo di Frank-Starling, la contrattilità del VD si riducono.

Per quel che riguarda invece la dissincronia intraventricolare destra nel nostro studio, il valore cut-off di RV-SD4 di 18 (il limite superiore di 2 deviazioni standard dell’intervallo di confidenza al 95% della nostra popolazione di controllo) non invasivamente ha distinto la disfunzione ventricolare destra clinica ed emodinamica, oltre che individuare quei pazienti con segni di rimodellamento morfologico più marcato.

Il fatto, emerso dal modello di regressione multipla, che le resistenze vascolari polmonari, l’area diastolica del VD e la durata del QRS sono fattori predittivi di dissincronia ci conferma che

questo indice RV-DS4 integra, nell'ampio concetto di dissincronia meccanica, l'aumento del post-carico (PVR), il rimodellamento di camera (RV d area) e la dispersione elettrica (QRS duration).

I nostri dati sono ancora una volta confermati da precedenti studi di Kalogeropoulos et al.³⁹ e di Rich et al.⁴³ che hanno studiato la durata del QRS in una popolazione di pazienti con ipertensione polmonare rispetto ad un gruppo di controllo. Essi hanno entrambi osservato che la durata del QRS era maggiore nei pazienti con PH. Tuttavia, il gruppo di Rich ha dimostrato la capacità di questo parametro insieme al QTc, di predire la mortalità in questo gruppo di pazienti. Nel discutere i loro risultati, essi affermano che la durata del QRS potrebbe riflettere la funzione del VD e/o il grado di RVH, che come avverrebbe per il VS, aumenterebbe la vulnerabilità aritmica, in quadro adattativo che essi definiscono di "rimodellamento elettrico-morfologico".

Il nostro studio mostra risultati coerenti con precedenti studi condotti sulla dissincronia del VD utilizzando il 2D STE.

In particolare Kalogeropoulos et al.³⁹ hanno riportato una analisi molto simile a quella da noi eseguita, costruendo un indice di dissincronia che includeva tutti segmenti delle pareti ventricolari destre, ottenendo dei valori di RV-SD più elevati e con più ampi intervalli di confidenza rispetto alla nostra popolazione. Nella nostra analisi, infatti, sono stati esclusi i segmenti apicali: le motivazioni sono sia fisiopatologiche che tecniche e principalmente da ricondurre alla modificazione della geometria

della camera, che nel sovraccarico pressorio cronico tende a *sfericizzare*, progredendo verso la disfunzione e l'insufficienza.

Il maggiore contributo alla contrazione del VD, come espresso da Haddad et al.¹⁴, è fornito dai segmenti medio-basali, e le regioni apicali oltre a non contribuire significativamente all'eiezione sono spesso trascinate dalle fibre apicali del ventricolo sinistro con il risultato che nell'analisi mediante 2D STE esse sono caratterizzate da bassi valori di strain ed un alta variabilità dei tempi di contrazione sistolica che non riflettono le reali condizioni della camera ventricolare destra.

Considerando, invece, i limiti tecnici della metodica, i segmenti apicali, che hanno fibre condivise con l'apice ventricolare sinistro, non può essere garantita stabilità dell'immagine. Inoltre, è doveroso sottolineare che il software applica algoritmi di calcolo che non sempre possono tenere in considerazione le diverse e talora bizzarre geometrie che assumono i ventricoli destri rimodellati, deformati soprattutto nelle regioni apicali (aspetto cosiddetto "uncoiled" dell'apice destro).

Nel nostro studio la RV-SD4, è risultata associata con l'outcome clinico, inteso come end-point composito che ha incluso la riduzione della capacità di esercizio (-15% rispetto al test basale), il peggioramento della classe funzionale, il deterioramento clinico che richiedeva il ricovero ospedaliero, l'inizio di una terapia endovenosa, il trapianto cardiaco oppure la morte. Tale indice mostra, quindi, di avere un impatto negativo sulla funzione ventricolare destra oltre che essere un indice predittivo di

peggioramento clinico, permettendo di individuare quei pazienti fragili, che sono più a rischio di insufficienza cardiaca destra. Infatti, un incremento di sole 5 unità di RV-SD4 è stato dimostrato aumentare il rischio di morte aggiustato del 6%.

Il ventricolo destro esplica la propria forza contrattile prevalentemente grazie alla funzione longitudinale, pertanto una contrazione incoordinata nella direzione longitudinale, come esplorato dalla RV-SD4, potrebbe ridurre la funzione ventricolare destra, riduzione che si aggiungerebbe alla perdita di contrattilità intrinseca caratteristica della storia naturale della malattia.

Sul significato fisiopatologico della presenza di dissincronia, il presente studio solleva l'ipotesi della possibile risposta adattativa vs maladattativa del ventricolo destro al sovraccarico cronico di pressione.

Certamente, molte più informazioni potranno derivare in futuro, dall'analisi invasiva dello stress di parete e delle curve pressione/volume effettuata mediante cateteri ad alta fedeltà.

CONCLUSIONI

Lo studio ha dimostrato che la dissincronia meccanica del ventricolo destro può essere descritta e quantificata accuratamente come RV-DS4 mediante analisi dello strain bidimensionale con ecocardiografia Speckle Tracking.

Inoltre, la dissincronia meccanica ventricolare destra è presente in percentuale significativa nei pazienti con iPAH, condizionando significativamente la funzione globale del VD.

L'eterogeneità di deformazione sistolica tra i diversi segmenti delle pareti del ventricolo destro, come espresso dall'indice RV-SD4, risulterebbe variabile nelle diverse fasi della malattia e sembrerebbe l'espressione di un *mal adattamento* del ventricolo, quando esso è cronicamente sottoposto a condizioni di aumentato post-carico. Questo indice di dissincronia può essere considerato un predittore indipendente di peggioramento clinico. Esso appare uno strumento utile nel predire, precocemente e non invasivamente, quei pazienti che andranno incontro a insufficienza cardiaca destra, e che quindi necessitano, ad esempio, di ottimizzare tempestivamente il trattamento medico.

BIBLIOGRAFIA

1. Macnee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 833-52.
2. Veyssier-Belot C., Cacoub P. Role of endothelial and smooth muscle cells in the physiopathology and treatment management of pulmonary hypertension. Cardiovasc Res 1999; 44(2): 274-82.
3. Zhu L., Wiggle D., Hinek A. The endogenous vascular elastase that governs development and progression of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats is a novel enzyme related to the serine proteinase adpsin. J Clin Invest 1994; 94: 1163-71.
4. CD Vizza, JP Lynch, LL Ochoa, G Richardson, EP Trulock. The prevalence of right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. Chest 1998; 113: 576-583.
5. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national Prospective study. Ann Internal Med.1987;107:216-223.

6. Rich S., ed. Primary pulmonary hypertension. Executive Summary from the World Symposium. Primary pulmonary hypertension. World Health Organisation, 1998.
7. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R, JACC 2009 June 30; 54 (1Suppl): S43-54.
8. G Simonneau, N Galie`, LJ. Rubin, D Langleben, W Seeger, G Domenighetti, S Gibbs, D Lebrec, R Speich, M Beghetti, S Rich, A Fishman. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:5S–12S.
9. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. for the International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Appetite suppressant drugs and the risk of pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 335: 609-16.
10. Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick RN. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. Eur Respir J 2000; 15: 435-7.
11. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2001;

345: 1465-72.

12. V Pengo, AWA Lensing, MH Prins, A Marchiori, BL Davidson, F Tiozzo, P Albanese, A Biasiolo, C Pegoraro, S Iliceto, P Prandoni. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
13. Zonzin P, Vizza CD, Favretto G; Commissione ANMCO-SIC per le Linee Guida su Profilassi; Diagnosi e Terapia della Tromboembolia Polmonare. L'ipertensione polmonare cronica tromboembolica. *Ital Heart J*.2003;4(10 Suppl):814-24.
14. F Haddad, R Doyle, DJ Murphy, SA Hunt: Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II, Pathophysiology, Clinical Importance and Management of Right Ventricular Failure; *Circulation*. 2008; 117:1717-1731.
15. FL Dini, M Galderisi, S Mondillo, SM De Tommasi: Il ventricolo destro: il ruolo dell'ecocardiografia Doppler nella pratica clinica. *Ital Heart J Suppl Vol 5* Ottobre 2004.
16. Feigenbaum H. *Echocardiography*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1994.

17. Otto CM. The practice of clinical echocardiography. 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2002: 739-60.
18. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler catheterization study in 127 patients. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 750-6.
19. Masuyama T, Komada K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. Circulation 1986; 74: 484-92.
20. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. Rich S. Editor. <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.
21. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. "Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension." J Am Coll Cardiol. 2002 Apr 3;39(7):1214-9.
22. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamera E, et al. "Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary

hypertension." Am J Respir Crit Care Med. 2006 Nov 1;174(9):1034-41.

23. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ginhina C, Voight JU. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? European Heart Journal of Echocardiography 2010; 11: 81-96.
24. Kevin G. Blyth, Bjoern A. Groenning, Thomas N. Martin, John E. Foster, Patrick B. Mark, Henry J. Dargie, and Andrew J. Peacock. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. European Heart Journal (2005) 26, 1993–1999.
25. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1991;115:343-349.
26. AJ Teske, BWL De Boeck, PG Melman, GT Sieswerda, PA Doevendans, MJM Cramer, Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking; Cardiovascular Ultrasound 2007, Aug 30; 5:27.

27. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JAC, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography: Validation Against Sonomicrometry and Tagged Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-793.
28. Gorcsan J 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, Suffoletto MS, Thomas NC, Saba S, Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 9; 50(15): 1476-83.
29. Urheim S, Cauduro S, Frantz R et al. Relation of tissue displacement and strain to invasively determined right ventricular stroke volume. *Am J Cardiology* 2005; 96: 1173-1178.
30. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1661-1666.
31. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung T, Colan SD. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic

function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998; 98: 339-345.

32. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using novel speckle tracking method. *Am J Cardiol* 2006; 98: 699-704.

33. Meris A, Faletra F, Conca C et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 823-831.

34. Borges AC, Knebel F, Eddicks S, Panda A, Schattke S, Witt C, Baumann G: Right Ventricular Function Assessed by Two-Dimensional Strain and Tissue Doppler Echocardiography in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Effect of Vasodilator Therapy. *The American Journal of Cardiology* 2006, 98:530-534.

35. P-C Chow, X-C Liang, E W Y Cheung, W W M Lam and Y-F Cheung, New two-dimensional global longitudinal strain and

strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. *Heart* 2008; 94 (7): 855-859.

36. Teske AJ, De Boeck BWL, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PA, Cramer MJM: Echocardiographic assessment of regional right ventricular function. A head to head comparison between 2D-strain and tissue Doppler derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2008 21 (3): 275-283.
37. Schwartz DJ, Kop WJ, Park MH, Vesely MR, Li S, Mehra MR, Gottdiener JS. Evidence for early right ventricular and septal mechanical activation (interventricular dyssynchrony) in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2008; 102:1273–1277.
38. López-Candales A, Rajagopalan N, Dohi K, Edelman K, Gulyasy B. Normal range of mechanical variables in pulmonary hypertension: a tissue Doppler imaging study. *Echocardiography* 008;25:864–872.
39. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Howell S, Pernetz MA, Fisher MR, Lerakis S, Martin RP. Evaluation of right intraventricular dyssynchrony by two-dimensional strain echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1028 –1034.

40. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJM, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 750–757.
41. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, et al. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiography* 2009; 22: 1353-1359.
42. Marciniak M, Bijnen B, Baltabaeva A, Marciniak A, Parsai C, Claus P, Sutherland GR. Interventricular interaction as a possible mechanism for the presence of a biphasic systolic velocity profile in normal left ventricular free walls. 2008; 94: 1058-1064.
43. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Intern Journal of Cardiology* 2012, in press.

Tabella 1. Nuova classificazione ipertensione polmonare (Dana Point 2008). Mod. da Simonneau et al. JACC 2009 ; 54 : s43-s54

Classificazione Diagnostica Ipertensione Polmonare (Dana Point California USA 2008)	
1. Ipertensione Arteriosa Polmonare	2. IP secondaria a cardiopatie sinistre
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopatica • HPAH (BMPRII, ALK1, altre) • Farmaci e tossine • Associata a : <ul style="list-style-type: none"> – Malattie del connettivo – Infezione HIV – Ipertensione portale – Cardiopatie congenite – Schistosomiasi – Anemia emolitica cronica • Ipertensione persistente neonato • IAP con PVOD 	<ul style="list-style-type: none"> • Atriale o ventricolare • Valvulopatie
	3. IP secondaria a pneumopatie/ipossiemia
	<ul style="list-style-type: none"> • BPCO • Interstiziopatie • Apnee notturne • IP da altitudini • Alterazioni dello sviluppo
	4. IP secondaria a tromboembolia cronica
	<ul style="list-style-type: none"> • Operabile • Non operabile
	5. Miscellanea

Tabella 2. Dana Point 2008: schema di classificazione esteso.

Mod. da Simmoneau et al.⁷

1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)
1.1 Idiopathic
1.2 Heritable
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, endoglin (with or without hereditary haemorrhagic telangiectasia)
1.2.3 Unknown
1.3 Drugs and toxins induced
1.4 Associated with (APAH)
1.4.1 Connective tissue diseases
1.4.2 HIV infection
1.4.3 Portal hypertension
1.4.4 Congenital heart disease
1.4.5 Schistosomiasis
1.4.6 Chronic haemolytic anaemia
1.5 Persistent pulmonary hypertension of the newborn
1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis
2 Pulmonary hypertension due to left heart disease
2.1 Systolic dysfunction
2.2 Diastolic dysfunction
2.3 Valvular disease
3 Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia
3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
3.2 Interstitial lung disease
3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
3.4 Sleep-disordered breathing
3.5 Alveolar hypoventilation disorders
3.6 Chronic exposure to high altitude
3.7 Developmental abnormalities
4 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
5 PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
5.1 Haematological disorders: myeloproliferative disorders, splenectomy.
5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary Langerhans cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
5.4 Others: tumoural obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure on dialysis

Tabella 3. Confronto delle caratteristiche demografiche, cliniche ed emodinamiche dei pazienti inclusi nello studio

iPAH patients (N)	80
Gender, M:F	28:52
Age, years	57±14
Weight (kg)	68±16
Height (cm)	163±9
Follow-up (days)	316±210
WHO Functional Class	
NYHA II	27%
NYHA III	58%
NYHA IV	6%
6MWT, m	429±119
QRS (ms)	85±14
Hemodynamics	
RAP, mmHg	7.8±4.7
PAP, mmHg	49±15
CI, l/min/m ²	2.7±0.7
PWP, mmHg	9±3
PVR, WU	10.1±4.8

Legenda: iPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension; NYHA: NYHA functional class; 6MWT: non-encouraged 6-minute walk test; dEI: diastolic left ventricular eccentricity index; sEI: systolic left ventricular eccentricity index; RA area: right atrial area; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; RAP: mean right atrial pressure; PAP: mean pulmonary arterial pressure; CI: cardiac index; PWP: mean pulmonary wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance

Tabella 4. Confronto dei parametri ecocardiografici tra i pazienti affetti da iPAH e i controlli sani

	Normals n=40	iPAH n=80	p
Morphological features			
RA area (cm ²)	14±2	30±10	<0.00001
LV-EI d	1.0±0.0	1.37±0.3	<0.0001
LV-EI s	1.02±0.0	1.57±0.6	<0.0001
RVd area (cm ²)	14±2	25±7	<0.00001
RVs area (cm ²)	7±1	16±7	<0.00001
TR grade	0.61±0.15	1.24±0.48	<0.00001
Pericardial effusion	0%	30%	<0,001
RV Systolic function			
RV FA (%)	53±3	37±11	<0.00001
TAPSE (mm)	27±2	20±4	<0.00001
pulsed TDI TV s1' (cm/s)	11.5±2.4	8.4±2.8	<0.0001
pulsed TDI TV s2' (cm/s)	14.3±2.2	11.0±2.9	<0.0001
pulsed TDI s1' Acc slope (cm/s ²)	4.0±0.6	2.7±0.8	<0.00001
2DS peak strain mid RVFW (%)	-32.0±4.8	-19.4±7.0	<0.00001
2DS peak strain basal RVFW (%)	-31.7±6.8	-21.2±6.7	<0.00001
2DS time to peak systolic strain RVFW (ms)	378±32	376±50	ns
2DS time to peak systolic strain IVS (ms)	389±40	408±62	ns
Mean mid-basal segments (ms)	380±35	393±47	ns

Tabella 4. Continua tabella da pagina da precedente			
	Normali n=40	iPAH n=80	p
RV and LV diastolic function			
pulsed TDI TV e' (cm/s)	13.8±3.3	8.6±3.6	ns
pulsed TDI TV a' (cm/s)	13.9±4.3	13.7±4.8	ns
LV E-PW (cm/s)	71±15	59±19	ns
LV A-PW (cm/s)	62±16	70±18	ns
LV E/A PW (cm/s)	1.2±0.4	0.9±0.5	ns
Interventricular delay			
Pulmonary preejection time (R- PEI)(ms)	75.8±16	79.5±21	ns
Aortic preejection time (L- PEI)(ms)	71.5±14	72.9±18	ns
R/L PEI (ms)	7.8±6	16.4±16	0.02
color TDI time-peak s1 RV (ms)	154±39	142±34	ns
color TDI time-peak s1 SIV (ms)	136±39	122±32	ns
color TDI time-peak s1 LV (ms)	130±40	123±37	ns
color TDI IV dyss R-L (ms)	34.3±22	44.8±30	ns
Intraventricular dyssynchrony			
2DS RV dyss (ms)	8±5	31±24	<0.00001

Color TDI time-peak e RV dyss: tempi corretti con la formula di Bazett.

Grafico 1. Parametri ecocardiografici nei pazienti affetti da iPAH (in rosso) e nei controlli sani (in azzurro).

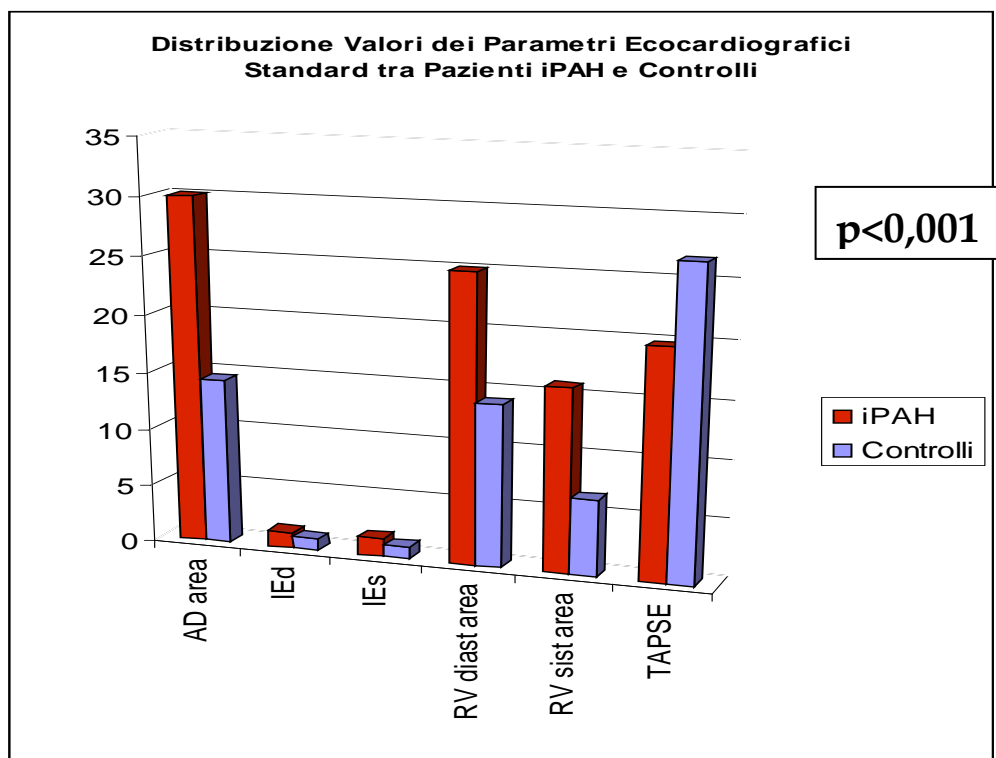
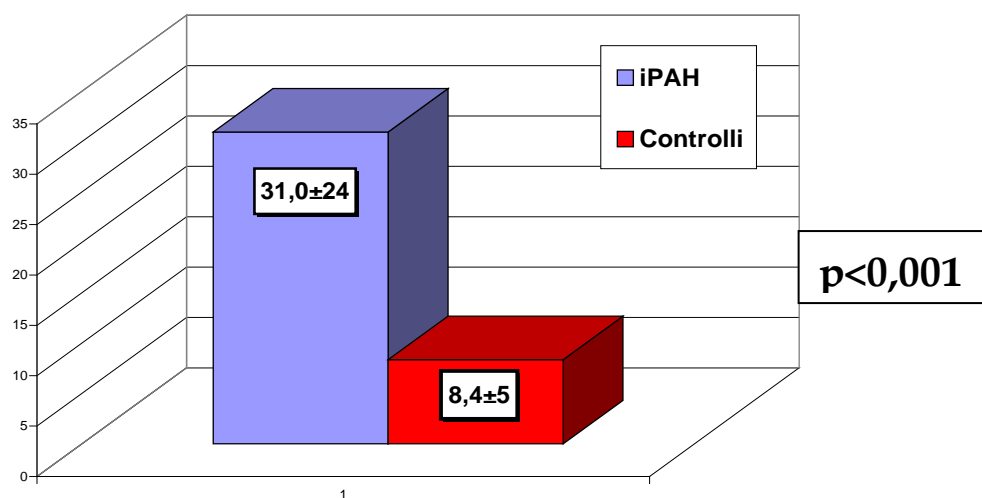


Grafico 2. Valori Medi di Dissincronia nei pazienti affetti da iPAH e nei controlli sani.



**Tabella 5. Parametri clinici ed emodinamici nel raggruppamento
basato sul valore cut-off di RV-SD4=18**

	Groups by value of RV-SD4 (mean + 2 SD upper limit)		
Clinical and haemodynamic parameters	RV-SD4 0-18	RV-SD4>18	<i>p</i>
Age (years)	56±16	57±15	0,707
Female	68%	71%	0,432
Weight (kg)	65±16	70±15	0,154
Height (cm)	163±10	163±9	0,883
WHO Functional class	2,41±0,5	2,90±0,6	<0,001
6 WMT (m)	472±104	400±120	<0,001
MPAP (mmHg)	45±13	50±15	0,04
PcWP (mmHg)	10,0±4,2	9,7±3,7	0,693
PVR (W.U.)	7,43±2,9	10,4±5,4	<0,001
RAP (mmHg)	6,66±4	8,65±5	0.07
CI (l/min/m ²)	2,96±0.7	2,51±0.8	<0,001

Tabella 6. Parametri ecocardiografici nel raggruppamento basato sul valore cut-off di RV-SD4=18

	Groups by value of RV-SD4 (mean + 2 SD upper limit)		
Echocardiographic Parameters	RV-SD4 0-18	RV-SD4>18	<i>p</i>
RA area (cm ²)	25±7	33±11	<0,0001
LV EI diast	1,26±0.2	1,44±0.4	0,02
LV EI sist	1,36±0.3	1,72±0.7	<0,01
TAPSE (mm)	21±3	19±4	0,233
RV d area (cm ²)	21±7	28±7	<0,0001
RV s area (cm ²)	13±6	18±7	<0,0001
RVFAC%	42±11	36±11	0,07
Pericardial effusion	13%	44%	0,002
PW TDI s1 (cm/sec)	9,2±3	7,9±3	0,06
PW TDI s1 slope (cm/sec ²)	3,1±0,7	2,5±0,7	<0,001
PW TDI s2 (cm/sec)	11,1±2,3	11,1±3,3	0,927
Color TDI s1 (cm/sec)	7,19±2,8	6,3±2,3	0,128
Color TDI s1 slope (cm/sec ²)	2,7±0,7	2,3±0,8	0,02
Color TDI s2 (cm/sec)	9,1±2	9,1±3	0,917

Tabella 7. Confronto dei parametri clinici, ecocardiografici ed emodinamici nei pazienti con peggioramento clinico (CW, vedi testo) e quelli senza CW nel periodo di follow-up

	No CW n=54	CW n=26	p
Age, years	56±16	59±14	ns
Weight (kg)	67±15	72±18	ns
Height (cm)	164±10	161±7	ns
Female	68%	72%	ns
QRS (ms)	81±14	85±16	ns
NYHA (III:IV)	1	2	1
6MWT, mt	475±102	334±94	<0.0001
Hemodynamics			
RAP (mmHg)	6.5±3.3	11.2±5.3	<0.0001
PAP (mmHg)	44±13	55±13	<0.001
IC (l/min/m ²)	3.0±0.7	2.0±0.5	<0.0001
PVR (WU)	7±3	13±5	<0.0001
Echocardiography			
RA area (cm ²)	26±7	39±11	<0.0001
EI d	1.2±0.2	1.6±0.4	<0.0001
EI s	1.4±0.3	2.0±0.8	<0.0001
RVd area (cm ²)	23±7	30±7	0.0001
RVs area (cm ²)	14±6	21±7	<0.0001
RV FA (%)	41±10	31±10	<0.0001
TAPSE (mm)	21±3	18±4	<0.001

Tabella 7. Continua tabella da pagina precedente			
	No CW n=54	CW n=26	p
pulsed TDI TV s1' (cm/s)	9.2±2.7	6.9±2.6	<0.001
pulsed TDI TV s2' (cm/s)	11.6±2.4	10.0±3.6	0.02
pulsed TDI TV e' (cm/s)	8.9±3.2	7.9±4.3	ns
pulsed TDI TV a' (cm/s)	14.7±4.6	11.9±5.0	0.016
pulsed TDI s1' Acc slope (cm/s ²)	3.0±0.7	2.2±0.6	<0.0001
R-PEI (ms)	78±18	81±28	ns
L-PEI (ms)	71±17	78±20	ns
R/L PEI	8±17	4±31	ns
color TDI time-peak S1 RV (ms)	156±30	161±36	ns
color TDI time-peak S1 SIV (ms)	132±29	125±28	ns
color TDI time-peak S1 LV (ms)	135±37	136±37	ns
color TDI IV dyss R-L (ms)	21±45	24±47	ns
2DS peak strain mid RVFW (%)	-22±6	-15±5	<0.0001
2DS peak strain basal RVFW (%)	-23±6	-17±6	<0.0001
2DS RV dyssynchrony (ms)	22±15	51±29	<0.0001
LV E-PW (cm/s)	61±18	55±20	ns
LV A-PW (cm/s)	70±19	70±19	ns
LV E/A PW (cm/s)	0.9±0.4	0.9±0.6	ns

Tabella 8. Analisi multivariata delle variabili cliniche, ecocardiografiche ed emodinamiche associate con dissincronia del ventricolo destro (RV-SD4)

	Units	HR	CI (95%)	p
RVP (WU)	2.0	1.99	1.35-2.93	<0.001
QRS (ms)	10.0	8.17	1.35-49.35	0.02
RV d area (cm2)	3.0	2.54	1.43-4.51	0.002

Tabella 9. Analisi multivariata che mostra i parametri predittori indipendenti di peggioramento clinico (CW)

	Units	HR	CI (95%)		p
Cardiac Index (CI)	0,5	0,3630	0,575	0,229	<0,001
RV fractional area change %	5	0,7868	0,972	0,637	0,03
RV-SD4	5	1,0645	1,131	1,002	0,02

Grafico 3. Curva ROC che individua in RV-SD4=23 il valore cut-off con la migliore sensibilità e specificità del test nel predire il CW nei pazienti iPAH

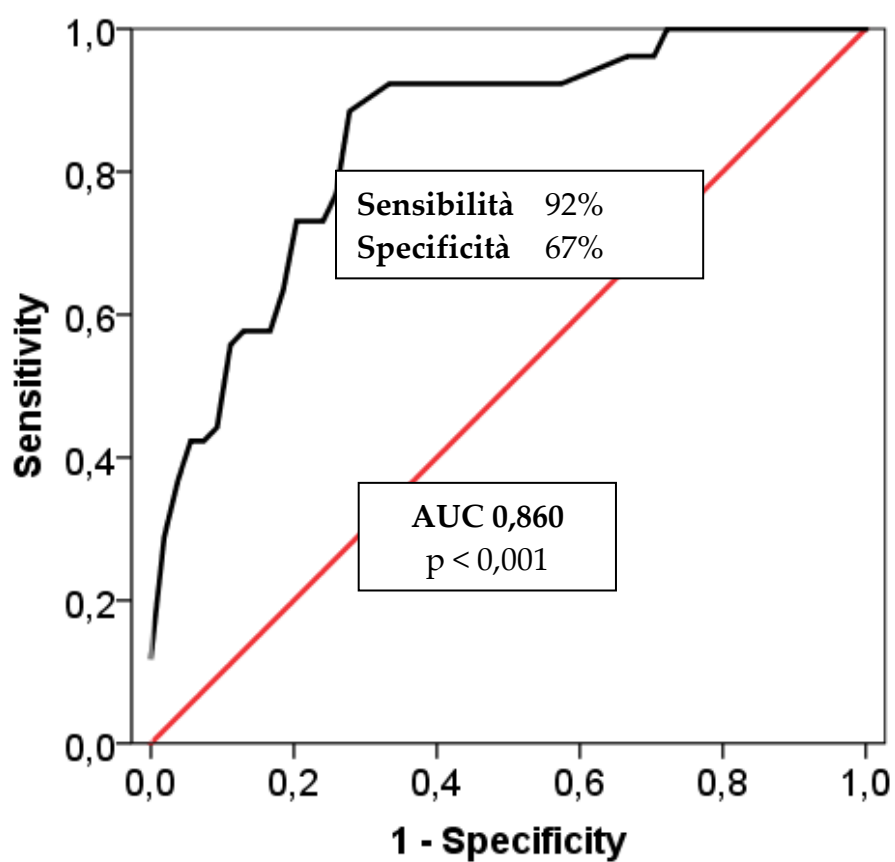


Grafico 4. Analisi Kaplan-Meyer della percentuale libera da eventi (CW) nel follow-up dell'intera popolazione in studio

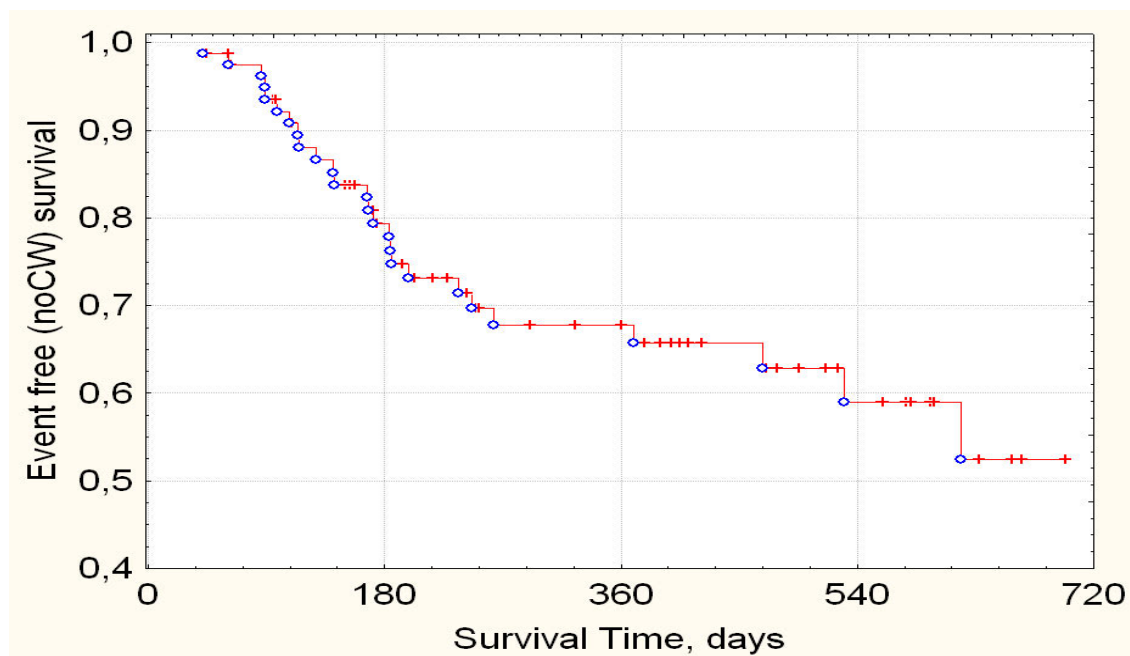
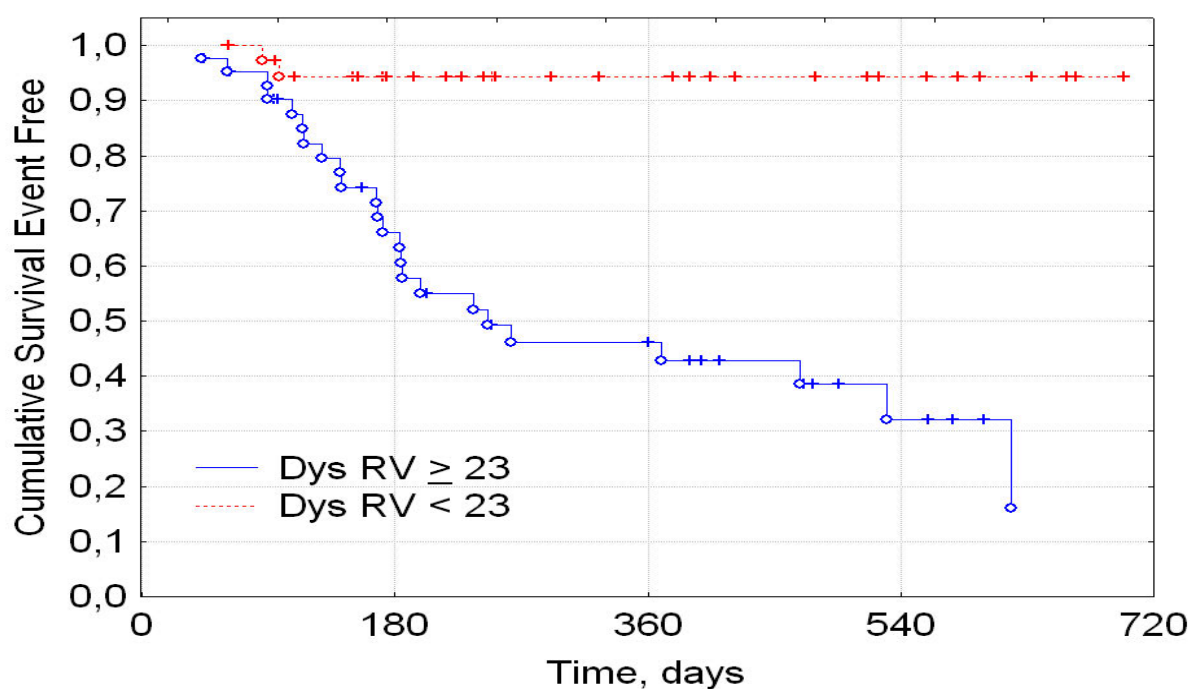
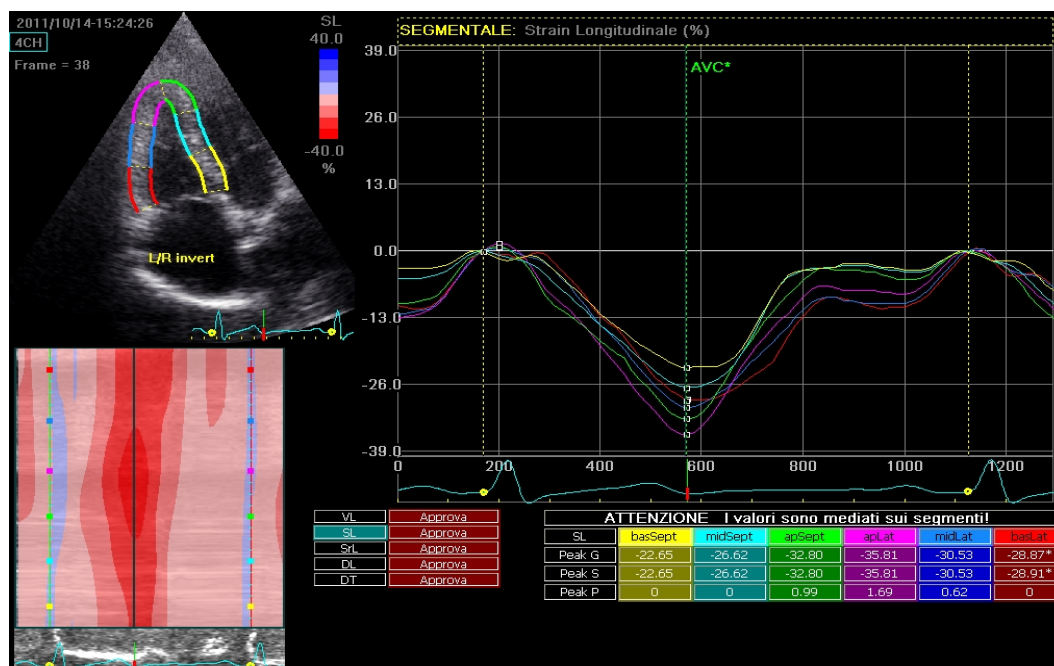


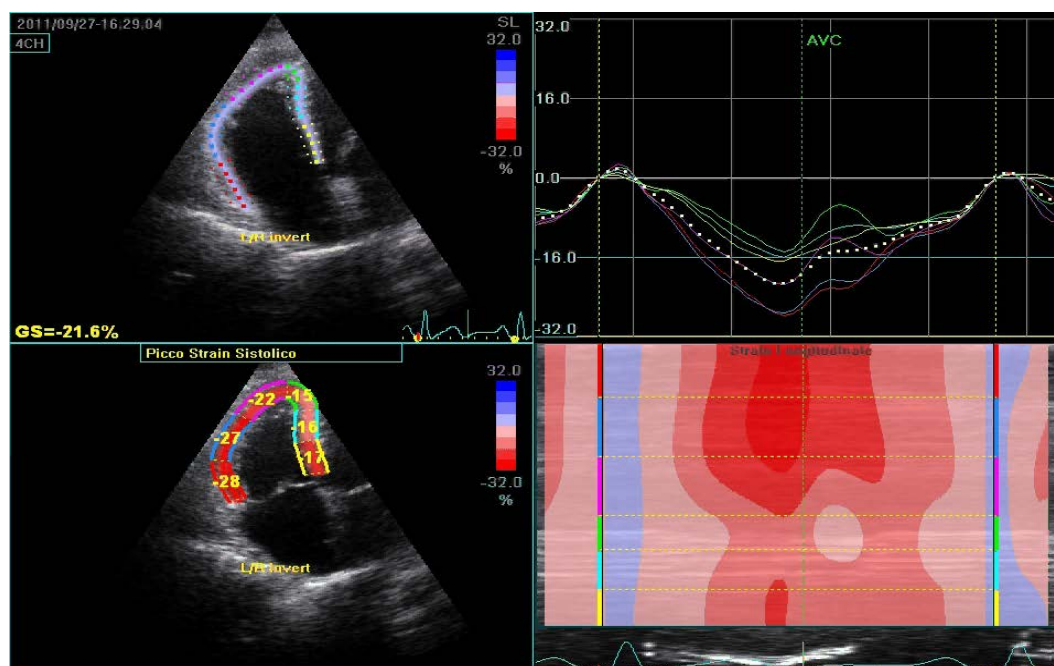
Grafico 5. Analisi Kaplan-Meyer della percentuale libera da eventi (CW) nel follow-up nei pazienti suddivisi dal cut-off di dissincronia RV-SD4 <23 o RV-SD4 ≥23



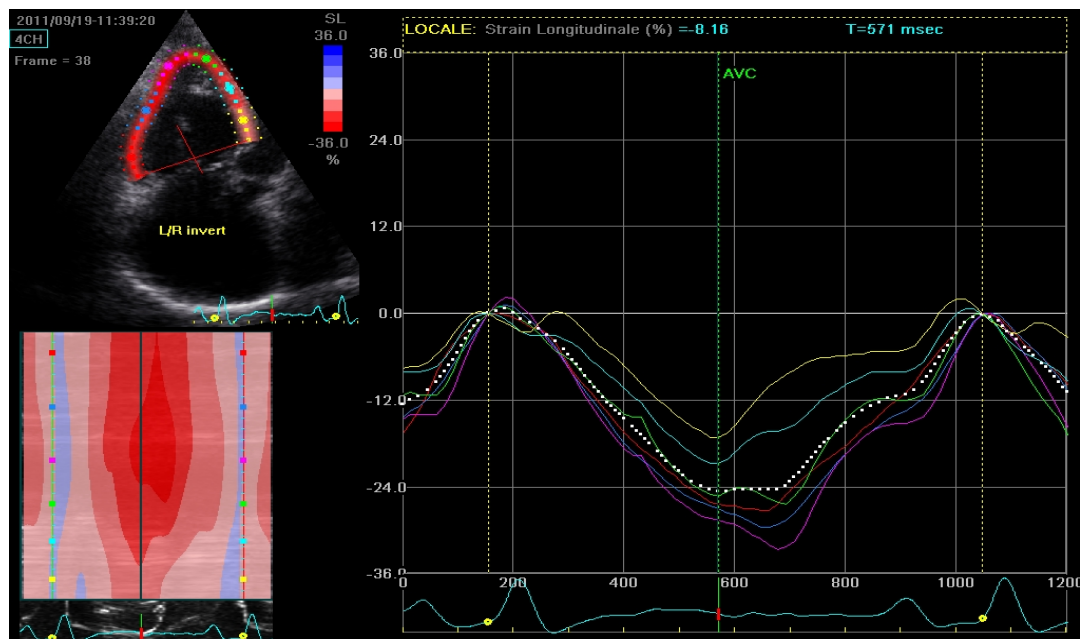
Casi clinici



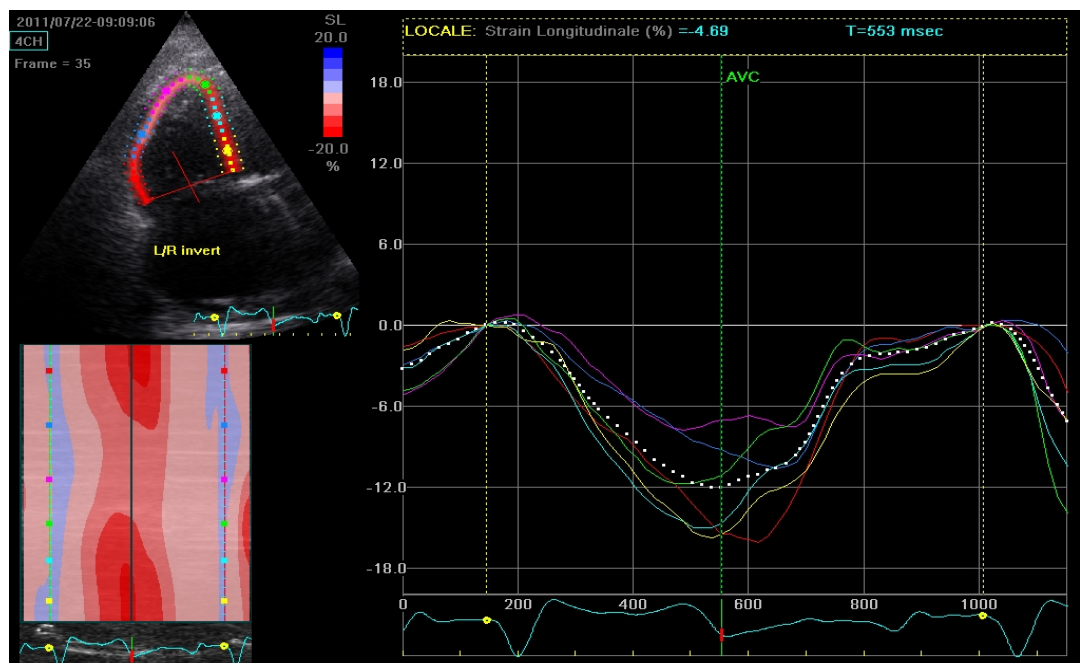
Caso 1. L'immagine mostra il tracciato ottenuto mediante 2DSE di un paziente sano (gruppo di controllo).



Caso 2. Paziente con ipertensione arteriosa polmonare moderata compensata. Al cateterismo: MPAP 39 mmHg; PcWP 7 mmHg; RAP 5 mmHg; CI 2,6 l/min/m². All'ecocardiogramma: RA area 22 cm²; EId 1,18; EIs 1,20; TAPSE 23 mm; RV-SD4= 9.



Caso 3. Paziente con ipertensione arteriosa polmonare moderata con aumentate pressioni di riempimento. Al cateterismo: MPAP 39 mmHg; PcWP 11 mmHg; RAP 10 mmHg; CI 2,8 l/min/m². All'ecocardiogramma: RA area 34 cm²; EId 1,41; EIs 1,86; TAPSE 22 mm; RV-SD4= 47.



Caso 4. Paziente con ipertensione arteriosa polmonare severa decompensata. Al cateterismo: MPAP 66 mmHg; PcWP 12 mmHg; RA area 22 mmHg; CI 1,7 l/min/m². All'ecocardiogramma: RA area 36cm²; EId 1,61; EIs 1,91; TAPSE 13 mm; RV-SD4= 69.